

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 15  
Número 4  
MAYO  
2008

## ORIGINALES

167

**Modelos de prescripción de antidepresivos en Europa: Resultados del estudio de los Factores que Influyen en la Investigación de los Criterios de Valoración de la Depresión (FINDER)**

*M. Bauer, B.U. Monz, A.L. Montejo, D. Quail, N. Dantcheve, K. Demyttenaere, A. García-Cebrián, L. Grassi, D.G.S. Perahia, C. Reed, A. Tylee*

176

**¿El período sin tratamiento del trastorno depresivo mayor puede influir en la evolución a largo plazo de esta enfermedad?**

*A.C. Altamira, B. Dell'Osso, S. Vismara, E. Mundo*

181

**Valproato (Depakine Crono) en el tratamiento agudo de pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada sin otras enfermedades psiquiátricas: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo**

*N.A. Aliyev, Z.N. Aliyev*

187

**Factores que influyen en la investigación de los criterios de valoración de la depresión (FINDER): Diseño del estudio y características de la población**

*A. García-Cebrián, M. Bauer, A.L. Montejo, N. Dantchev, K. Demyttenaere, P. Gandhi, L. Grassi, B.U. Monz, D.G.S. Perahia, D. Quail, A. Tylee*

197

**Cribado de los factores de riesgo de retraimiento social en niños de 14-18 meses**

*A. Guedeney, C. Foucault, E. Bougen, B. Larroque, F. Mentré*

**saned**  
SANIDAD EDICIONES

Cada episodio de depresión  
es un corte en la vida.



Para no perder  
ninguna secuencia...



...trabajamos para prevenir nuevos episodios de depresión.

E S T U D I O  
**PREVENT**<sup>TM(1)</sup>

Por una vida  interrupciones

**VANDRAL<sup>®</sup> Retard**  
VENLAFAXINA

Trata y Previene la depresión\*

Wyeth

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada: Venlafaxina (D.C.I.) hidrocloruro, 75 mg. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada: Venlafaxina (D.C.I.) hidrocloruro, 150 mg. Lista de excipientes, ver apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas de liberación prolongada. Son cápsulas de gelatina dura que contienen esteroideos blancos o blanquecinos de aproximadamente 1 mm de diámetro. Las cápsulas de VANDRAL® Retard 75 mg son de cuerpo y tapa de color melocotón, opacas, con impresión roja. Las cápsulas de VANDRAL® Retard 150 mg son de cuerpo y tapa alargados de color naranja oscuro, opacos, con impresión blanca. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios. Trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. **4.2. Posología y forma de administración.** Dosificación habitual: La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis por vía oral. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. **Prevención de recaídas/recurrencias de la depresión:** Normalmente las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberán ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo. **Forma de administración:** Se recomienda ingerir VANDRAL® Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. VANDRAL® Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con Venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a VANDRAL® Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir dosis de VANDRAL® Retard menores de las habituales. La dosis diaria de Venlafaxina debe reducirse en entre un 25%-50%, en los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) esté comprendido entre 10 y 70 ml/min. La dosis diaria de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis. No debe administrarse Venlafaxina hasta que la sesión de hemodiálisis haya terminado. **Pacientes con insuficiencia hepática:** En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debe reducirse la dosis total diaria un 50%. En pacientes con cuadros graves de disfunción hepática, pueden ser necesarias reducciones de más del 50%. **Pacientes de edad avanzada:** No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los ancianos de edad. **Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y los datos de los ensayos clínicos sugieren un aumento del riesgo de ideación suicida e intento de suicidio, por lo que Venlafaxina no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongación:** Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con VANDRAL® Retard. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. VANDRAL® Retard ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). **Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS:** Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspende el tratamiento con Venlafaxina, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver apartado 4.4. y apartado 4.8.). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual. En las pruebas clínicas realizadas con cápsulas de VANDRAL® Retard, el periodo de reducción se obtuvo disminuyendo la dosis diaria 75 mg a intervalos de 1 semana. **4.3. Contraindicaciones.** VANDRAL® Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. No administrar durante la lactancia. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). El tratamiento con Venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAO; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAO reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse, como mínimo, 7 días antes de iniciar el tratamiento con cualquier IMAO. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:** VANDRAL® Retard no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente al paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual. No se ha evaluado el uso de Venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con Venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente (ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Durante el periodo postcomercialización, se han comunicado casos de tensión arterial elevada que han requerido tratamiento inmediato. Debe controlarse la hipertensión preexistente antes del tratamiento con Venlafaxina. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con Venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de VANDRAL® Retard (Venlafaxina) en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que Venlafaxina puede producir miastias, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar Venlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar, debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron VANDRAL® Retard (Venlafaxina) en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Durante el tratamiento con Venlafaxina, puede aparecer hiponotemia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos. Pueden producirse episodios de agresividad en una pequeña proporción de pacientes que han recibido un tratamiento antidepresivo, incluyendo el tratamiento con Venlafaxina, la reducción o la discontinuidad en la dosis. Al igual que con otros antidepresivos, la Venlafaxina debe administrarse cuidadosamente en aquellos pacientes con historiales de agresión. Suicidio/pensamientos suicidas: La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio. Este riesgo persiste hasta que se alcanza una mejoría significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo. La experiencia clínica indica que el riesgo de autoagresión es máximo al inicio del proceso depresivo y que puede aumentar de nuevo cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Además los antidepresivos pueden, raramente, incrementar el riesgo de pensamientos suicidas y autoagresión. Debe realizarse un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con Venlafaxina en relación a un empeoramiento clínico o ideación suicida, especialmente al iniciar la terapia o siempre que haya un cambio en la dosificación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio durante el mismo, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados. Este riesgo de comportamiento suicida puede ser mayor entre los pacientes jóvenes. Las venlafaxinas también se prescriben en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden acompañar a la depresión. En estos pacientes, deben tomarse las mismas precauciones que las desonitas para los pacientes con depresión mayor. Los pacientes y sus cuidadores deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de comportamientos suicidas y se les debe prestar atención médica inmediata en el caso de que se presenten estos síntomas. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de cápsulas con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis (ver apartado 4.8. Reacciones adversas). Los fármacos que inhiben la recaptación de serotonina pueden dar lugar a anomalías de la agregación plaquetaria. Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que, además estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p.ej. antiplaquetarios atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, asimismo deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos o predisposición a los mismos. Venlafaxina no está indicada como agente adyuvante ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS: Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver apartado 4.8.). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con Venlafaxina y en el 17% de los pacientes que utilizaron placebo. El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Venlafaxina debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver "Reacciones de retirada observadas durante la retirada de ISRS" en el apartado 4.2.). Se deberán monitorizar los niveles de colesterol durante el tratamiento a largo plazo ya que en los ensayos clínicos se han observado elevaciones en los niveles séricos de colesterol en un 5% de los pacientes en tratamiento con Venlafaxina durante al menos 3 meses. Acalasia/agitación psicomotor: El uso de Venlafaxina se ha asociado con la aparición de espasmos de la musculatura lisa que pueden dar lugar a síntomas de retención de alimentos, frecuentemente acompañados

de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis y puede ser necesario valorar el uso de Venlafaxina. VANDRAL® Retard es una formulación de liberación sostenida gracias a que contiene esteroideos que hacen posible la liberación del fármaco de forma lenta en el aparato digestivo. Estos esteroideos poseen una parte insoluble que es eliminada por las heces, siendo en ocasiones visibles en las heces. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):** Se han notificado reacciones adversas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con Venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con Venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, serotonina, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. **Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico:** Basándose en el mecanismo de acción conocido de la Venlafaxina y su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre Venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o litio. **Indinavir:** Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la  $C_{max}$  para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Warfarina:** Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. **Etanol:** Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con Venlafaxina. **Haloperidol:** Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la  $C_{max}$ , pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciben haloperidol y Venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. **Cimetidina:** Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de Venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de Venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. **Imipramina:** Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo incrementó el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de desipramina alrededor de un 55%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2,5 a 4,5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de Venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y Venlafaxina de forma concomitante. **Ketoconazol:** Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol con metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 dio como resultado concentraciones plasmáticas de Venlafaxina y ODV mayores, en la mayoría de los sujetos los que se les administró seguidamente Ketoconazol. La  $C_{max}$  de Venlafaxina aumentó un 26% en sujetos MR y un 48% en sujetos ML. Los valores de la  $C_{min}$  para ODV aumentaron un 14% y un 29% en sujetos MR y sujetos ML, respectivamente. El AUC de Venlafaxina aumentó un 21% en sujetos MR y un 70% en sujetos ML. Los valores de AUC para ODV se incrementaron un 23% y un 141% en sujetos MR y ML, respectivamente. **Metoprolol:** La administración concomitante de Venlafaxina (50 mg cada 8 horas durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 días) llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambas moléculas en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30%-40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, 4-hidroxi-metoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la Venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. **Risperidona:** Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (suma de risperidona más 9-hidroxi-risperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Diazepam:** Diazepam no parece afectar la farmacocinética total de Venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de diazepam. **Litio:** Las farmacocinéticas de Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (ver también el apartado Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico). **Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas:** Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello, no es esperable que la administración de Venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. **Inhibidores o inductores de los enzimas hepáticos:** La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de VANDRAL® Retard (Venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente Venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de Venlafaxina al mínimo eficaz. **Triptófano:** La administración concomitante de VANDRAL® Retard (Venlafaxina) y triptófano podría incrementar una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de Venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. **Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450:** Los estudios indican que Venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C9 *in vitro*. Tampoco se han hallado interacciones *in vivo* con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4/CYP2C19) y tobutamida (CYP2C9). **Embarazo y lactancia.** **Uso durante el embarazo:** No se ha establecido la seguridad de empleo de Venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa Venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Los neonatos expuestos a Venlafaxina después del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron ayuda respiratoria o una hospitalización prolongada. **Uso durante la lactancia:** Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. **Fertilidad:** En estudios de reproducción llevados a cabo en animales con el metabolito mayoritario de Venlafaxina se observó una disminución de la fertilidad. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos (ver apartado 5.3.). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que VANDRAL® Retard (Venlafaxina) no afecta la actividad psicomotor, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. **4.8. Reacciones adversas:** Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frecuentes:  $\geq 1\%$ ; Poco frecuentes:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ; Raras:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ; Muy raras:  $< 0,01\%$ . **Generales:** Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilidad. Muy raras: Anafilaxia. **Sistema Cardiovascular:** Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos). Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia. Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes). **Sistema Digestivo:** Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Bruxismo, diarrea. Muy raras: Pancreatitis. **Sistema Hematológico/Inmunológico:** Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. Raras: Sangrados profundos, trombocitopenia. Muy raras: Discreasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancytopenia). **Sistema Metabólico/Nutricional:** Frecuentes: Hiperclosterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: Hepatitis, aumento de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Muy raras: Aumento de prolactina. **Sistema musculoesquelético:** Muy raras: Rabdomiólisis. **Sistema Nervioso:** Frecuentes: Alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonía, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación. Raras: Acalasia, convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Muy raras: Delirio, reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía). **Sistema Respiratorio:** Frecuentes: Dostezos. Muy raras: Eosinofilia pulmonar. **Piel y anexos:** Frecuentes: Sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Poco frecuentes: Rash (erupción cutánea), alopecia. Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito, urticaria. **Órganos sensoriales:** Frecuentes: Anomalías en la acomodación, miastias, trastornos visuales. Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto, acúfenos. Muy raras: Glaucoma de ángulo cerrado. **Sistema urogenital:** Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención). Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria. El perfil de reacciones adversas en pacientes ancianos es similar al que se presenta en pacientes adultos. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal) y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver apartado 4.4.). **Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento con ISRS:** La retirada de Venlafaxina (particularmente si se realiza de forma brusca) se asocia frecuentemente con la aparición de síntomas de retirada. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea (ver apartado 4.2. y apartado 4.4.). Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que Venlafaxina origine dependencia o tolerancia. **4.9. Sobredosis:** En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de Venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusual y ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, alteración del nivel de conciencia (soledad desde la absorción del fármaco). La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para Venlafaxina. **5. DATOS FARMACÉUTICOS.** **5.1. Lista de excipientes:** Celulosa. Etilcelulosa. Hidroxipropilmetilcelulosa. **Componentes de la cápsula:** Rojo óxido de hierro (E-172), Amarillo óxido de hierro (E-172), Dióxido de titanio (E-171), Gelatina y Tinta. **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Periodo de validez:** 3 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Las cápsulas van envasadas en blísters de PVC/Aluminio. El contenido de los envases es: VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísters de 14 y 30 cápsulas. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísters de 14 y 30 cápsulas. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **5.6. Precauciones especiales de eliminación:** No aplicable. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Wyeth Farma, S.A. San Sebastián de los Reyes (Madrid). **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** VANDRAL® Retard 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Nº Registro: 62.402. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** VANDRAL® Retard 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. 22 de Abril de 1999. VANDRAL® Retard 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. 22 de Abril de 1999. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** VANDRAL® Retard 75 mg PVL: 24,34 €. PVP:36,54 €. VANDRAL® Retard 150 mg PVL: 39,60 €. PVP:59,44 €. PVP IVA: 61,82 € I.O.C. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Con receta médica. Con receta médica reducida. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TÍTULO.** Junio de 2006.

# EUROPEAN PSYCHIATRY

THE JOURNAL  
OF THE  
ASSOCIATION OF  
EUROPEAN  
PSYCHIATRISTS

## EDITORS

S. Frangou (London) & Ph. Gorwood (Paris) & R. Heun (Bonn).  
Editorial Office: Prof. Ph. Gorwood, Editor of European Psychiatry - *INSERM U675*,  
Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris (France).  
e-mail: [europsy@free.fr](mailto:europsy@free.fr) - Tel. 33 1 30 43 02 50 - Fax. 33 1 30 43 17 62.

## EDITORIAL BOARD

P. Boyer (Ottawa), J.D. Guelfi (Paris), M. Maj (Naples), R. Murray (London), H. Sass (Aachen)

## STATISTICAL ADVISORS

A. Heyting (Da Marken), N. Takei (Hamamatsu), B. Falissard (Paris)

## ADVISORY BOARD (permanent reviewers)

Aalto-Setälä, Terhi, *Espoo, Finland*; Amaddeo, Francesco, *Verona, Italy*; Arango, Celso, *Madrid, Spain*; Barbui, Corrado, *Verona, Italy*; Bellivier, Franck, *Créteil, France*; Bertschy, Gilles, *Geneva, Switzerland*; Brambilla, Paolo, *Milan, Italy*; Broome, Matthew, *London, UK*; Clark, Luke, *Cambridge, UK*; Clarke, Mary, *Stillorgan, Ireland*; Colom, Francesc, *Barcelona, Spain*; Courtet, Philippe, *Montpellier, France*; Craddock, Nick, *Birmingham, UK*; Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*; Dazzan, Paola, *London, UK*; Delamillieure, Pascal, *Caen, France*; Deuschle, Michael, *Mannheim, Germany*; Dollfus, Sonia, *Caen, France*; Dubertret, Caroline, *Colombes, France*; Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*; Fabrozzo, Michele, *Naples, Italy*; Falkai, Peter, *Bonn, Germany*; Favaro, Angela, *Padova, Italy*; Galderisi, Silvana, *Naples, Italy*; Garcia-Portilla, Maria-Paz, *Oviedo, Spain*; Giannakopoulos, Panteleimon, *Geneva, Switzerland*; Gonzales-Pinto, Ana, *Vitoria, Spain*; Gourion, David, *Paris, France*; Grabe Hans-Jörgen, *Stralsund, Germany*; Gustavsson, Petter, *Stockholm, Sweden*; Hansenne, Michel, *Liege, Belgique*; Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*; Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove, Czech Republic*; Hrdlicka, Michal, *Prague, Czech Republic*; Kircher, Tilo, *Tuebingen, Germany*; Kirov, George, *Cardiff, UK*; Kontaxakis, Vassili, *Athens, Greece*; Kurzthaler, Ilsemar, *Innsbruck, Austria*; Lederbogen, Florian, *Mannheim, Germany*; Licht, Rasmus-Wentzer, *Risskov, Denmark*; Lieb Roselind, *Munich, Germany*; MacCabe, James, *London, UK*; MacGregor-Lawrie, Stephen, *Edinburgh, Scotland*; Mallet, Luc, *Paris, France*; Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*; McDonald, Colm, *London, UK*; McGuire, Philip, *London, UK*; Menchon, Jose-Manuel, *Hospitalet de Llobregat, Spain*; Mico, Juan-Antonio, *Cadiz, Spain*; Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*; Monteleone, Palmiero, *Naples, Italy*; Mucci, Armda, *Naples, Italy*; Müller, Ulrich, *Cambridge, UK*; Murray, Graham, *Cambridge, UK*; Neeleman, Jan, *Groningen, the Netherlands*; Nordström, Anna-Lena, *Stockholm, Sweden*; O'Callaghan, Eadbhard, *Dublin, Ireland*; Öngur, Dost, *Boston, USA*; Oswald, Pierre, *Brussels, Belgium*; Paillere-Martinot, Marie-Laure, *Paris, France*; Papadimitriou, George, *Athens, Greece*; Pariante, Carmine M., *London, UK*; Pélissolo, Antoine, *Paris, France*; Percudani, Mauro, *Milan, Italy*; Perez, Jorge, *Brescia, Italy*; Pilowski, Lyn, *London, UK*; Pini, Stefano, *Pisa, Italy*; Pinto, Emmanuel, *Liege, Belgium*; Pitchot, William, *Bertrix, Belgium*; Runeson, Bo, *Stockholm, Sweden*; Sahakian, Barbara, *Cambridge, UK*; Schmidt, Ulrike, *London, UK*; Schuman, Gunther, *Mannheim, Germany*; Schütz, Christian, *Munich, Germany*; Schwarz, Marcus, *Munich, Germany*; Sommer, Wolfgang, *Stockholm, Sweden*; Souery, Daniel, *Brussels, Belgium*; Spence, Sean A., *Sheffield, UK*; Ströhle, Andreas, *Berlin, Germany*; Suvisaari, Jaana, *Helsinki, Finland*; Thome, Johannes, *Swansea, UK*; Tortorella, Alfonso, *Naples, Italy*; Van Os, Jim, *Maastricht, The Netherlands*; Verdoux, Hélène, *Bordeaux, France*; Weiss, Elisabeth M., *New York, USA*; Yazgan, Yanki, *Istanbul, Turkey*.

## EDITORS EMERITUS

C. Ballus (Barcelona), P. Bech (Copenhagen), H. Heimann (Tübingen), Y. Lecrubier (Paris), C.B. Pull (Luxembourg)

[www.aep.lu](http://www.aep.lu)

## President:

H. Sass (Aachen)

## Past President:

M. Maj (Naples)

## President Elect:

C. Höschl (Prague)

## Secretary General:

M. Kastrup (Copenhagen)

## Treasurer:

K. Mann (Mannheim)

## Counsellors:

P. Boyer (Ottawa)

S. Tyano (Petach-Tikva)

## Sections Secretary:

M. Musalek (Vienna)

## INDEXED IN :

BIOSIS/Biological Abstracts,  
Current Contents/Clinical Medicine  
and Social & Behavioural Sciences,  
EMBASE:Excerpta Medica,  
MEDLINE/index Medicus,  
PASCAL/INIST-CNRS,  
Psychological Abstracts,  
PsycINFO,  
PsycLIT,  
Research Alert,  
SciSearch

Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

Sanidad y Ediciones (SANED, S.L.). C/ Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: (91) 749 95 06. [saned@medynet.com](mailto:saned@medynet.com)  
Anton Fortuny, 14-16, Edificio B, 2º, 2º. 08950 Esplugues de Llobregat. BARCELONA. Telf.: (93) 320 93 30. [sanedb@medynet.com](mailto:sanedb@medynet.com)

Suscripciones: SANED, S.L. Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: 91 749 95 00

España: Ordinario: 100 €. Institución: 130 €

Extranjero: Comunidad Europea: 155 €. Resto de países: 195 €.

Publicación Bimensual (8 números al año).

Composición: Artcomp, S.L. Albarraçín, 50-1.º. Madrid. Imprime: D.G.B. Resina, 13-15. Madrid.

Soporte válido M. Sanidad: SV 93040 R. ISSN: 1134-0665. Depósito Legal: M-5991-1994.

Copyright de los textos originales 2008. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

"La editorial Saned, a los efectos previstos en el artículo 32.1, párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone expresamente a que cualquiera de las páginas de European Psychiatry (Ed. Esp.), o partes de ellas, sea utilizada para la realización de resúmenes de prensa. Cualquier acto de explotación (reproducción, distribución, comunicación pública, puesta a disposición, etc...) de la totalidad o parte de las páginas de European Psychiatry (Ed. Esp.), precisará de la oportuna autorización, que será concedida por CEDRO mediante licencia dentro de los límites establecidos en ella."

Difusión controlada por 



# ZYPREXA<sup>®</sup> VeloTab<sup>™</sup>

## Olanzapina

Comprimidos bucodispersables

nueva presentación  
de 10 mg con **56** comprimidos



La **eficacia** ZYPREXA<sup>®</sup>  
las **ventajas** VeloTab<sup>™</sup>

Lilly

Respuestas que importan.

**IA170108Mark.**

**ZYPREXA VELOTAB 5 mg comprimidos bucodispersibles. ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersibles.** Para una información más detallada, se encuentra a disposición de los profesionales sanitarios la ficha técnica de esta especialidad. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido bucodispersible contiene 5 mg de olanzapina. Excipientes: 0,60 mg de aspartamo por comprimido bucodispersible, 0,1125 mg de metilparahidroxibenzoato de sodio por comprimido bucodispersible, 0,0375 mg de propilparahidroxibenzoato de sodio por comprimido bucodispersible. Cada comprimido bucodispersible contiene 10 mg de olanzapina. Excipientes: 0,80 mg de aspartamo por comprimido bucodispersible, 0,15 mg de metilparahidroxibenzoato de sodio por comprimido bucodispersible, 0,05 mg de propilparahidroxibenzoato de sodio por comprimido bucodispersible. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos bucodispersibles; preparación regional y amarilla, secada por congelación, de dispersión rápida que se puede depositar directamente en la boca o dispersarse en agua o cualquier otra bebida azucarada. **DATOS CLÍNICOS:** Indicaciones terapéuticas: La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo. La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina (ver sección 5.1). **Posología y forma de administración:** Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al día. Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (ver sección 5.1). Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg al día. En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, continuar con la misma dosis en el tratamiento para prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico. Durante el tratamiento de la esquizofrenia del episodio maníaco y de la prevención de recaídas, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, basándose en el estado clínico del paciente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día. Solo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras evaluar adecuadamente, de nuevo, desde un punto de vista clínico y se debe realizar, en general, al menos un día y no inferiores a 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que los alimentos no afectan su absorción. Se debe considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina. Los comprimidos bucodispersibles de ZYPREXA VELOTAB se deben colocar en la boca donde se dispersan rápidamente con la saliva, por lo que se tragan fácilmente. Es óptimo sacar intacto el comprimido bucodispersible de la boca. Como el comprimido bucodispersible es frágil, hay que tomarlo inmediatamente después de abrir el blister. También se puede dispersar, inmediatamente antes de su administración, en un vaso lleno de agua u otra bebida azucarada (zumos de naranja, zumos de manzana, leche o café). Los comprimidos bucodispersibles de olanzapina son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de olanzapina, con tasa y grado de absorción similares. Tienen la misma farmacodinámica y frecuencia de administración que los comprimidos recubiertos de olanzapina. Los comprimidos bucodispersibles de olanzapina se pueden usar como una alternativa a los comprimidos recubiertos de olanzapina. No hay experiencia en niños. Pacientes de edad avanzada: Una dosis inicial inferior (5 mg/día) no está indicada normalmente, pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieren (ver también sección 4.4). Pacientes que presentan insuficiencia renal y/o hepática: debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg) en este tipo de pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (clasificación A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser 5 mg y los incrementos deben hacerse siempre con precaución. Sexo: Generalmente, en las mujeres no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres. Fumadores: Generalmente, en los no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un empeoramiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabaquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes. Cuando se considere necesario incrementar la dosis en 2,5 mg se deben utilizar comprimidos recubiertos de ZYPREXA (ver también las secciones 4.5 y 5.2). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho. Advertencias y precauciones especiales de empleo: En raras ocasiones se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetosis/diabetes o coma, con algún desenlace fatal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado especialmente de los pacientes diabéticos y pacientes que presentan factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus, para los que se recomienda un control regular de la glucosa. Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. Se han notificado, muy escasamente (<0,01 %), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al intentar el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina. Enfermedades concomitantes: Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de acontecimientos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescribe olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática oileo parálisis y enfermedades relacionadas. No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha notificado con mucha frecuencia un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver también sección 4.8 Reacciones adversas), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día al juicio del investigador. Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, no recomendándose su uso en este grupo particular de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 76 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 vs 1,5 % respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un incremento en la mortalidad incluyen, entre otros, disagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía o un aspiración) u/o concomitante de benzodiazepínicos. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo, independientemente de estos factores de riesgo. En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria) al menos de cinco de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 vs 0,4 % respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la presencia de tipo vascular mixto como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos. Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante este período. Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hepáticas, ALT, AST, especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevadas, en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnosticó hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina. Como con otros neurolepticos, se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión o toxicidad mediada por fármacos; en pacientes con depresión recidivante causada por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hiperesoinfilita o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver sección 4.8). Existen pocos datos referentes al uso conjunto de litio y valproato (ver sección 5.1). No hay datos disponibles referentes al uso de olanzapina y carbamazepina como terapia conjunta, sin embargo se ha realizado un estudio farmacocinético (ver sección 4.5). Síndrome neuroleptico maligno (SNM): el SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han recogido casos, identificados como SNM, en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hiperreflexia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardiaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinofosfatasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluso la olanzapina. La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha notificado que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. Discinesia tardía: En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento. Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine este medicamento con otros de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma no frecuente. Como con otros antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT) [QTcF] > 500 milisegundos [msc] en cualquier momento posterior a la base de en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msc] fueron poco frecuentes (de 0,1 a 1 %) en pacientes tratados con olanzapina, no existiendo diferencias significativas en comparación con placebo o con el referente a eventos cardiacos asociados. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescribe olanzapina junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT corregido prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalcemia e hiponatremia. Muy raramente (<0,01 %), se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas. Fenilalanina: los comprimidos bucodispersibles de ZYPREXA VELOTAB contienen aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria. Marihuana: los comprimidos bucodispersibles de ZYPREXA VELOTAB contienen marihuana. Metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio: cada comprimido bucodispersible de olanzapina contiene metilparahidroxibenzoato de sodio y propilparahidroxibenzoato de sodio. Se sabe que estos conservantes causan urticaria. Generalmente pueden aparecer reacciones tardías tales como dermatitis de contacto; sin embargo, en raras ocasiones se pueden producir reacciones inmediatas con broncoespasmo. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Se debe tener precaución en pacientes que estén en tratamiento con medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central. **Interacciones potenciales que afectan a olanzapina:** ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente pueden inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina. **Inducción del CYP1A2:** El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de la leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, por lo que se recomienda la monitorización y considerar, si fuera necesario, un incremento de la dosis de olanzapina (ver sección 4.2). **Inhibición del CYP1A2:** Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la concentración máxima de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54 % en mujeres no fumadoras y del 77 % en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52 % y 106 % respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacina. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2. **Disminución de la biodisponibilidad:** El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60 % y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina. No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6) y dosis únicas de otros inductores (aluminio, magnesio) o diéresis. **Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos:** La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. La olanzapina no inhibe los principales receptores del CYP450 (ver lo p.ej. 1A2, 2D6, 2C8, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19). La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperiden. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante. Embarazo y lactancia: No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier modo, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Muy

casualmente, se han recibido notificaciones espontáneas de temblor, hipertensión, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre. En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La media de exposición en equilibrio [mg/kg] del lactante se estimó en un 1,8 % de la dosis materna de olanzapina [mg/kg]. Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que la olanzapina puede causar somnolencia y mareos, se debe prevenir a los pacientes sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados. Reacciones adversas: Las reacciones adversas muy frecuentes (> 10 %) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso. En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada que presentan demencia, el tratamiento con olanzapina estuvo asociado con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares comparados con placebo (ver también la sección 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes (> 10 %) asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia (> 10 %) neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson, se ha notificado con mucha frecuencia un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo. En un ensayo clínico realizado con pacientes que presentan manía bipolar, la terapia combinada de valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1 %; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (> 10 %) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados con frecuencia (1 % a 10 %). Durante el tratamiento de olanzapina en combinación con litio o valproato se produjo un incremento > 7 % del peso corporal en el 17,4 % de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de la dosis de 10 mg del peso, desde el valor basal, en el 39,3 % de los pacientes. La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las reacciones adversas notificadas y a las investigaciones de los ensayos clínicos.

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Frecuentes (1-10 %): eosinofilia.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy frecuentes (>10 %): aumento de peso. Frecuentes (1-10 %): aumento del apetito, niveles de glucosa elevados (ver nota 2 a continuación), niveles de triglicéridos <sup>3,4</sup> y colesterol <sup>3,5</sup> elevados. Glucosuria.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes (>10 %): somnolencia. Frecuentes (1-10 %): discinesia, acatiasis, parkinsonismo, discinesia (ver también nota 6 a continuación).
<b>Trastornos cardiacos</b> Poca frecuentes (0,1-1 %): bradicardia con sin hipotensión o síncope, prolongación del intervalo QT (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
<b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes (1-10 %): hipertensión ortostática.
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes (1-10 %): efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Frecuentes (1-10 %): aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver también sección 4.4).
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Poca frecuentes (0,1-1 %): reacciones de fotosensibilidad.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes (1-10 %): astenia, cansancio, edema.
<b>Exploraciones complementarias</b> Muy frecuentes (>10 %): aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, muy raramente asociados a manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de las mamas). En la mayoría de los pacientes, los niveles volvieron a sus intervalos normales sin que fuese necesario suspender el tratamiento. Poca frecuentes (0,1-1 %): niveles elevados de creatinofosfatasa.

<sup>1</sup> Se observó un aumento de peso clinicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Se observó de forma muy frecuente un aumento > 7 % del nivel basal del peso corporal y de forma frecuente un aumento > 15 % del mismo. <sup>2</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 5,36 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (> 7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites (> 5,56 - < 7 mmol/l) a niveles elevados (> 7 mmol/l). <sup>3</sup> El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales. <sup>4</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 1,69 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (> 2,26 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (< 1,69 mmol/l) a niveles elevados (> 2,26 mmol/l). <sup>5</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas (< 5,17 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (> 6,2 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites (> 5,17 - < 6,2 mmol/l) a niveles elevados (> 6,2 mmol/l). <sup>6</sup> En ensayos clínicos a pacientes de parkinsonismo y distonia en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatiasis y distonia en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidales, agudos y tardíos, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/o otros síndromes extrapiramidales tardíos. La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las notificaciones espontáneas después de la comercialización.

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raras (0,01-0,1 %): leucopenia. Muy raras (<0,01 %): trombocitopenia. Neutropenia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Muy raras (<0,01 %): reacción alérgica (p.ej. reacción anafiláctica, angioedema, prurito o urticaria).
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Raras (0,01-0,1 %): En raras ocasiones se han recibido notificaciones espontáneas de casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetosis/diabetes o coma, con algún desenlace fatal (ver sección 4.4). Muy raras (<0,01 %): Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotermia.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Raras (0,01-0,1 %): se ha notificado la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina en raras ocasiones. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. Muy raras (<0,01 %): se han recogido casos, identificados como Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), en asociación con olanzapina (ver también sección 4.4). Se han notificado, muy escasamente, parkinsonismo, distonia (incluyendo crisis oculogiras) y discinesia tardía. Se han notificado, muy escasamente, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al intentar el tratamiento con olanzapina repentinamente.
<b>Trastornos cardiacos</b> Muy raras (<0,01 %): prolongación del intervalo QTc, taquicardia ventricular/fibrilación y muerte súbita (ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
<b>Trastornos vasculares</b> Muy raras (<0,01 %): Tromboembolismo (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda).
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy raras (<0,01 %): pancreatitis.
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Raras (0,01-0,1 %): hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestático o mixto).
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Muy raras (<0,01 %): rabdomiólisis.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Raras (0,01-0,1 %): eritema. Muy raras (<0,01 %): Alopecia.
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Muy raras (<0,01 %): Dificultad para iniciar la micción.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Muy raras (<0,01 %): priapismo.
<b>Exploraciones complementarias</b> Aumento de las transaminasas. Muy raras (<0,01 %): Aumento de la fosfatasa alcalina. Aumento de la bilirrubina total.

**Sobredosis:** Signos y síntomas: Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10 %) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma. Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroleptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardiacas (a del 2 % de los casos de sobredosis) parate cardior pulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg. **Tratamiento de la sobredosis:** No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60 %. Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipertensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar adrenalina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente esté con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación. No procede. Precauciones especiales de conservación: Conservar en el envase original para proteger de la luz y la humedad. Precauciones especiales de eliminación: Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Eli Lilly Nederland B.V, Grotslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2008. Precios, presentaciones y condiciones de prescripción y financiación: ZYPREXA VELOTAB 5 mg comprimidos bucodispersibles, envase con 28 comprimidos P.V.P. 67,82 €, P.V.P. I.V.A. 70,53 € ZYPREXA VELOTAB 10 mg comprimidos bucodispersibles, envase con 28 comprimidos P.V.P. 135,52 €, P.V.P. I.V.A. 140,94 €; envase con 56 comprimidos P.V.P. 217,97 €, P.V.P. I.V.A. 226,65 € Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social.

### ORIGINALES

**Modelos de prescripción de antidepresivos en Europa: Resultados del estudio de los Factores que Influyen en la Investigación de los Criterios de Valoración de la Depresión (FINDER)**

*M. Bauer, B.U. Monz, A.L. Montejo, D. Quail, N. Dantchev, K. Demyttenaere, A. García-Cebrián, L. Grassi, D.G.S. Perahia, C. Reed, A. Tylee* ..... 167

**¿El período sin tratamiento del trastorno depresivo mayor puede influir en la evolución a largo plazo de esta enfermedad?**

*A.C. Altamira, B. Dell'Osso, S. Vismara, E. Mundo* ..... 176

**Valproato (Depakine Crono) en el tratamiento agudo de pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada sin otras enfermedades psiquiátricas: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo**

*N.A. Aliyev, Z.N. Aliyev* ..... 181

**Factores que influyen en la investigación de los criterios de valoración de la depresión (FINDER): Diseño del estudio y características de la población**

*A. García-Cebrián, M. Bauer, A.L. Montejo, N. Dantchev, K. Demyttenaere, P. Gandhi, L. Grassi, B.U. Monz, D.G.S. Perahia, D. Quail, A. Tylee* ..... 187

**Cribado de los factores de riesgo de retraimiento social en niños de 14-18 meses**

*A. Guedeney, C. Foucault, E. Bougen, B. Larroque, F. Mentré* ..... 197

### ORIGINAL ARTICLES

- Prescribing patterns of antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study**  
*M. Bauer, B.U. Monz, A.L. Montejo, D. Quail, N. Dantcheve, K. Demyttenaere, A. García-Cebrián, L. Grassi, D.G.S. Perahia, C. Reed, A. Tylee.* ..... 167
- May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder?**  
*A.C. Altamira, B. Dell'Osso, S. Vismara, E. Mundo.* ..... 176
- Valproate (depakine-chronon) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: Randomized, double-blind placebo-controlled study**  
*N.A. Aliyev, Z.N. Aliyev.* ..... 181
- Factors influencing depression endpoints research (FINDER): Study design and population characteristics**  
*A. García-Cebrián, M. Bauer, A.L. Montejo, N. Dantchev, K. Demyttenaere, P. Gandhi, L. Grassi, B.U. Monz, D.G.S. Perahia, D. Quail, A. Tylee.* ..... 187
- Screening for risk factors of relational withdrawal behaviour in infants aged 14-18 months**  
*A. Guedeney, C. Foucault, E. Bougen, B. Larroque, F. Mentré.* ..... 197



# Once personalidades

con **EL MEDICO interactivo**  
DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD

**BERNAT SORIA, MINISTRO DE SANIDAD:** "EL MEDICO INTERACTIVO se ha convertido en un referente informativo para el mundo sanitario, se ha consolidado como informador de calidad"

**ISACIO SIGUERO, PRESIDENTE DE LA OMC:** "Quiero felicitar a EL MEDICO INTERACTIVO por el excelente trabajo, y a todos los médicos por disponer de un medio de información donde el interés del lector y la objetividad se antepone a cualquier otra consideración"

**JUNTA DIRECTIVA DE FACME:** "Deseamos que sigáis siendo referencia en comunicación sobre salud"

**LUIS AGUILERA, PRESIDENTE DE SEMFYC:** "Al asomarnos a los textos de EL MEDICO INTERACTIVO podemos sentir la realidad de lo acontecido apenas unas horas antes, tratada con precisión y con cercanía"

**JULIO ZARCO, PRESIDENTE DE SEMERGEN:** "Un medio con tal nivel de excelencia y una consolidación tan firme seguirá teniendo una proyección de futuro asegurada"

**BENJAMÍN ABARCA, PRESIDENTE DE SEMG:** "Desde su aparición, EL MEDICO INTERACTIVO se ha convertido en elemento de referencia en el panorama profesional"

**HUMBERTO ARNÉS, DIRECTOR GENERAL DE FARMAINDUSTRIA:** "Estamos convencidos de que en los próximos 2.000 números de EL MEDICO INTERACTIVO seguiremos encontrando un altavoz riguroso a través del que informar a la sociedad sobre el valor del medicamento, la importancia de la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos"

**CARLOS AMAYA, SECRETARIO GENERAL DE CESM:** "Es un hecho que esta publicación se ha institucionalizado como un referente imprescindible en el paisaje de la Sanidad española"

**SALVADOR ARRIBAS, SECRETARIO GENERAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFORMÁTICA DE LA SALUD:** "Allí donde haya un ordenador y una conexión a internet estará EL MEDICO INTERACTIVO"

**JOSÉ MARÍA GIMÉNEZ ARNAU, PRESIDENTE DE AMIFE:** "Invitamos a EL MEDICO INTERACTIVO a continuar estableciendo puentes de comunicación responsable en temas de salud y enfermedad entre todas las partes involucradas y comprometidas con el reto de mejorar la salud de las personas"

**RICARDO DE LORENZO, ABOGADO:** "Los últimos datos de consulta avalan un trabajo bien hecho, por un equipo profesional de primera línea en el que confían los profesionales sanitarios"

## Páginas visitadas. Año 2007

Mes	Visitantes distintos	Número de visitas	Páginas
Ene	160.014	350.217	841.336
Feb	177.762	346.307	875.454
Mar	211.423	432.024	1.071.443
Abr	190.727	377.800	901.311
May	209.816	417.277	977.004
Jun	192.449	478.254	966.089
Jul	174.983	448.939	915.625
Ago	174.374	367.500	687.705
Sep	201.064	364.502	1.192.630
Oct	225.977	397.724	928.472
Nov	219.417	378.979	1.366.949
Dic	154.020	287.801	721.857
<b>Total</b>	<b>2.292.026</b>	<b>4.647.324</b>	<b>11.445.875</b>

Datos Red Medynet. Control OJD

[www.elmedicointeractivo.com](http://www.elmedicointeractivo.com)

**EL MÉDICO INTERACTIVO** Diario Electrónico de la Sanidad ha alcanzado su edición número 2.000. Un acontecimiento que va a traducirse en notables mejoras en el servicio que este medio de comunicación ofrece a sus lectores, sobre todo en la potenciación de sus dos principales áreas: la informativa y la formativa; y en la mejora del acceso y su navegabilidad.

**CASI 11 MILLONES Y MEDIO DE PÁGINAS CONSULTADAS EN 2007 NOS AVALAN**

**saned**  
SANIDAD EDICIONES

Antón Fortuny, 14-16 • 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
Telf.: 93 320 93 30 • Fax: 93 473 75 41 • sanedb@medynet.com

Capitán Haya, 60 • 28020 Madrid • Telf.: 91 749 95 08  
Fax: 91 749 95 09 • elmedico@medynet.com