Deprax
trazodona

25 años
de experiencia

25 estudios clave



Deprax
trazodona

25 años
de experiencia



25 estudios clave

© 2013 EdikaMed, S.L.
Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona
www.edikamed.com

ISBN: 978-84-7877-790-7

Impreso por: Gráficas Varona

Depósito legal: B. 19131-2013

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Índice

Introducción VI
Dr. Salvador Ros Montalbán

Trazodona, molécula del grupo SARI

1. Mecanismo de acción de trazodona: un fármaco multifuncional 2

Trazodona en depresión

2. Eficacia comparativa de trazodona con imipramina en el tratamiento de la depresión 3

3. Metaanálisis comparativo de los ensayos clínicos de antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT 2, trazodona y nefazodona, con ISRS para el tratamiento del trastorno depresivo mayor 4

4. Estudio piloto sobre la seguridad y eficacia de paroxetina en combinación con risperidona, valproato, buspirona, trazodona y hormona tiroidea en pacientes chinos adultos con depresión mayor resistente al tratamiento..... 6

Trazodona en depresión e insomnio

5. Efectos de trazodona sobre el sueño en pacientes tratados con antidepresivos estimulantes 9

6. Asociación de trazodona para el insomnio en pacientes depresivos hospitalizados tratados con venlafaxina: un estudio «semi-naturalístico» 11

7. Insomnio en depresión: diferencias en la calidad subjetiva y objetiva del sueño y de los despertares en controles y en individuos en tratamiento con trazodona .. 12

8. Antidepresivos y sueño: una revisión cualitativa de la literatura médica 14

9. Tratamiento del insomnio asociado a depresión clínica..... 16

Trazodona en aspectos conductuales y psicológicos de la demencia

10. Estudio comparativo doble ciego entre trazodona y haloperidol para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia 17

11. Demencia frontotemporal: ensayo clínico aleatorio y controlado con trazodona ... 18

12. Los beneficios conductuales de trazodona en la demencia frontotemporal se mantienen a largo plazo 19

13. Trazodona para la enfermedad de Alzheimer: estudio naturalístico de seguimiento 20

14. Eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos en el tratamiento de los síntomas psicológico-conductuales de la demencia..... 22

Trazodona en deshabituación de benzodiazepinas

15. Trazodona en la dependencia a benzodiazepinas 23

16. Trazodona y valproato en pacientes en discontinuación del tratamiento con benzodiazepinas a largo plazo: efecto sobre los síntomas de retirada y reducción de dosis 24

17. Un programa a corto plazo para la deshabituación a las benzodiazepinas en pacientes geriátricos hospitalizados: porcentaje de éxito y efecto en la calidad subjetiva del sueño..... 25

Otros usos trazodona

Trazodona como hipnótico en pacientes no deprimidos

18. Un modelo traslacional de insomnio inducido por cafeína en ratas y voluntarios sanos 27

Trazodona en ansiedad

19. Antidepresivos para el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada 28

Trazodona y disfunción sexual en la depresión

20. Trazodona para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: estudio abierto preliminar..... 29

Trazodona en acatisia inducida por neurolépticos

21. Trazodona para el tratamiento de acatisia aguda inducida por neurolépticos: un estudio doble ciego y cruzado, controlado con placebo..... 32

Trazodona e insomnio en síndrome de abstinencia

22. Estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia de trazodona en el síndrome de abstinencia alcohólica: evaluación clínica y polisomnográfica 33

Trazodona y fibromialgia

23. Combinación de trazodona más pregabalina en el tratamiento de la fibromialgia: estudio fase II, abierto, no controlado, 24 semanas 34

24. Eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia crónica: metaanálisis..... 35

Trazodona en trastornos de alimentación

25. Trazodona en el tratamiento de bulimia nerviosa 36

Introducción

Dr. Salvador Ros Montalbán
Servicio de Psiquiatría.
Hospital del Mar. Barcelona
Presidente ASEPP
(Asociación Española
de Psiquiatría Privada)

La depresión es una patología ubicua y universal, y su presencia trasciende épocas y culturas. En términos generales, podemos aceptar que la prevalencia-vida para la depresión oscilará entre el 3 y el 6% para el varón y entre el 5 y el 10% para la mujer. El riego de sufrir este trastorno a lo largo de la vida (riesgo de morbilidad) se estima entre el 6 y el 10% para el primero y entre el 12 y el 20% para la segunda.

Cada vez se diagnostican y se tratan mejor las depresiones y, sin embargo, crece su importancia como problema de salud pública. La epidemiología tradicional que estudia la incidencia y la prevalencia de las enfermedades, está siendo complementada por estudios que miden su impacto y sus consecuencias en el sujeto (calidad de vida) y en la sociedad (carga económica de las enfermedades). Ha aparecido un tercer agente interesado en la promoción de la salud a nivel internacional: al lado de la OMS y de la ONU, se sitúa como organización inevitable el Banco Mundial. También han aparecido nuevos índices, aun imperfectos, para la medida del impacto social de la enfermedad, como el DALY (Disability Adjusted Life Year), años perdidos por muerte prematura o por discapacidad (López-Ibor, 1999).

Los trastornos mentales fueron responsables en 1990 del 10,5% de los DALY en el mundo, tras las enfermedades infecciosas y parasitarias (22,9%) y las lesiones no intencionadas (11%). Entre los trastornos mentales, la depresión ocupa el primer lugar (17,3%), seguida de las lesiones autoinfligidas (15,9%); se calcula que en el año 2020 la depresión será la segunda causa de discapacidad.

Los antidepresivos modernos se descubrieron por «serendipia». En 1957, Kline observó que pacientes con tuberculosis mostraban un aumento sostenido del estado de ánimo cuando recibían tratamiento con iproniazida, un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) del grupo de las isoniazidas utilizado como antituberculoso. La iproniazida resultó ineficaz para la tuberculosis, pero abrió un interesante camino en la comprensión y el tratamiento de la enfermedad depresiva. Las observaciones biológicas y farmacológicas sobre la acción antidepresiva de los IMAO y el conocimiento de que la monoaminooxidasa degradaba la noradrenalina y la serotonina, se convirtieron en la piedra angular de la denominada teoría monoaminérgica de la depresión.

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) también fueron descubiertos por azar. Los primeros datos sobre su eficacia en la depresión corresponden a Kuhn, que en 1958 advirtió que un compuesto tricíclico, la imipramina, que estaba siendo investigada para el tratamiento de la esquizofrenia, parecía elevar el estado de ánimo, aunque no era activa en la psicosis. El fármaco era similar en su estructura a las fenotiazinas, pero una simple sustitución de nitrógeno por azufre en el anillo central parecía conferirle propiedades antidepresivas únicas.

El éxito de los antidepresivos tradicionales en el tratamiento de la depresión llevó a la industria farmacéutica a buscar compuestos que pudieran tener una eficacia similar a los ADT sin sus muchos efectos adversos —como la cardiotoxicidad—. En 1972, un equipo de investigación compuesto por Malloy, Wong y Fuller sintetizó el agente LY86032, que poseía estas propiedades; con algunas modificaciones, se comercializó como clorhidrato de fluoxetina en Estados Unidos en 1988. Sin embargo, previamente, en 1981, había sido comercializado el primer agente específicamente serotoninérgico, trazodona. Con posterioridad, se han desarrollado nuevas moléculas: una amplia familia de ISRS e ISRN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, respectivamente), inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminooxidasa A (RIMA) o el reciente agonista melatoninérgico y antagonista 5-HT 2, entre otras. Sin embargo, la Asociación Americana de Psiquiatría, en sus pautas orientativas de actuación, concluye que «en la terapéutica de la depresión, los resultados obtenidos muestran tasas de respuesta similares para todos los fármacos antidepresivos, siendo posible que su elección se fundamente en otras propiedades, entre las que cabe significar la tendencia a producir un tipo particular de efectos secundarios». Ningún fármaco antidepresivo consigue respuestas superiores al 60% de los pacientes con depresión mayor, y ningún agente ha conseguido reducir el tiempo de latencia hasta el inicio del efecto terapéutico por debajo de las 2 semanas.

Trazodona puede considerarse el primer antidepresivo de «segunda generación». Sintetizado en Italia en la década de 1970, fue comercializado para su uso clínico en Estados Unidos a principios de la década de 1980 y, en España, en 1988 con el nombre comercial de Deprax®, comercializado por Laboratorios Farma Lepori (actualmente, Angelini Farmacéutica). Es el primer derivado de la clase de antidepresivos conocidos como fenilpiperazínicos, químicamente relacionado con la nefazodona, trazodona es un derivado de la triazolopiridina que comparte la estructura de anillo triazol con el alprazolam. No presenta relación química con otros fármacos antidepresivos, aunque muestra similitudes con algunos componentes de la cadena lateral de los ADT y de las fenotiazinas.

Su desarrollo tuvo lugar como consecuencia de una hipótesis específica: la posibilidad de que la depresión se debiera a un desequilibrio en los mecanismos cerebrales responsables de la integración emocional de las experiencias desagradables y adversas. Por esta razón, se utilizaron como pruebas de detección para el desarrollo del fármaco nuevos modelos animales en los que era

posible determinar la respuesta a estímulos o situaciones nocivas. De hecho, trazodona, no mostraba actividad en las pruebas de evaluación clásicas, como el modelo de reserpina, la potenciación de la toxicidad de yohimbina y el paradigma comportamental de la natación desesperada/forzada, aunque sí inhibía las respuestas emocionales dolorosas y condicionadas.

Los efectos de trazodona sobre el sistema serotoninérgico son complejos. Parece aumentar la concentración extracelular de 5-HT por medio de una combinación de mecanismos en los que participan la bomba de recaptación de 5-HT (5-HTT) y los receptores de serotonina 5-HT 2A/2C. Además, trazodona ejerce una cierta actividad antagonista sobre el receptor 5-HT, especialmente sobre los subtipos 1A (5-HT 1A), 1C (5-HT 1C) y 5-HT; carece de actividad anticolinérgica *in vivo*, es un bloqueador relativamente débil de los receptores α-2 adrenérgicos postsinápticos y posee una actividad antihistaminérgica H1 moderada.

Trazodona se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y alcanza niveles plasmáticos máximos en 1-2 horas. Se metaboliza intensamente en el hígado mediante procesos de hidroxilación, desdoblamiento del anillo de piridina, oxidación y N-oxidación. El 75% de sus metabolitos se excretan por orina y sólo el 1% del fármaco se elimina sin modificar. Su biodisponibilidad no está influenciada por la edad y no se observan diferencias de género de forma consistente. La semivida es de 6-11 horas y la de su metabolito activo, la m-clorofenilpiperazina (m-cpp), 4-14 horas. Muestra escasas interacciones farmacológicas. Trazodona aumenta los efectos depresores de otros fármacos con acción central y del alcohol; su administración junto con antihipertensivos puede producir hipotensión e incrementa los valores de digoxina y fenitoína. Su asociación con fluoxetina puede acrecer los valores de trazodona.

El perfil de tolerabilidad de trazodona es favorable. Son efectos adversos relativamente frecuentes la sedación, la hipotensión ortostática, los mareos, cefaleas y náuseas, y la sequedad de boca; ocasionalmente, irritación gástrica y gastritis. No se asocia con efectos colinérgicos. Existen algunas comunicaciones sobre la asociación entre trazodona y arritmias en pacientes con extrasistolia ventricular y prolapso mitral preexistente; también se relaciona con infrecuente aparición de priapismo. No se han comunicado muertes por sobredosificación en pacientes intoxicados por trazodona, salvo en casos de polimedicación.

Su indicación principal es el tratamiento de la depresión mayor. En una revisión de estudios controlados, doble ciego, publicada tras su comercialización en Estados Unidos, Schatzberg, observó que la eficacia terapéutica de trazodona es similar a la de sus comparadores antidepresivos tricíclicos. En la revisión de la bibliografía médica europea efectuada por Lader, el resultado fue el mismo y comunicó una eficacia antidepresiva comparable a amitriptilina, doxepina y mianserina. Además, los estudios europeos muestran que trazodona aporta efectos ansiolíticos, con niveles bajos de cardiotoxicidad y un perfil de efectos secundarios favorable frente a sus comparadores.

En cuanto a los efectos ansiolíticos, en el trabajo de Rickels, en ansiedad generaliza-

da, doble ciego, placebo controlado, donde compara imipramina, trazodona y diazepam, la eficacia ansiolítica de trazodona fue comparable a imipramina y diazepam en un estudio de 8 semanas. Trazodona también presentó buenos resultados en estudios en trastornos adaptativos en pacientes con enfermedades médicas (Razovi), en trastorno bulímico con reducción de la frecuencia de episodios de atracones y vómitos (Hudson) y en el tratamiento de deshabituación de benzodiazepinas (BDZ) (Ansseau).

Debido a sus propiedades bloqueantes de los receptores de histamina, trazodona, con un perfil sedativo y sin riesgo de provocar dependencia, se convierte en una buena alternativa a las BDZ en el tratamiento del insomnio. Trazodona mejora, en dosis bajas, 50-100 mg, la calidad del sueño, aumentando el tiempo total del mismo, disminuyendo el número de despertares nocturnos, reduciendo la duración de sueño REM y, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, sin disminuir el estadio 4 del sueño. Trazodona normaliza la arquitectura del sueño en pacientes deprimidos desde las primeras tomas (Saletu-Zyhlarz). En un análisis retrospectivo efectuado en un centro médico de Veterans Affairs, se observó que el 24% de los pacientes tratados con trazodona, estaban tomando otros antidepresivos previos en maniobras de asociación potenciación o buscando eficacia en el control del insomnio (Clarck). En otro centro de Veteran Affairs, en pacientes diagnosticados de trastorno por estrés postraumático, trazodona mejoró en un 92% el insomnio de conciliación y en un 78% el de mantenimiento (Warner).

Dado que trazodona no presenta actividad anticolinérgica, tras su comercialización se consideró un tratamiento especialmente útil en pacientes con edad avanzada con depresión. En 3 estudios controlados, doble ciego, presentó una eficacia similar frente a otros antidepresivos-control y demostró eficacia específica en ancianos con depresión acompañada de agitación grave e insomnio (Gerner). En una encuesta efectuada en el año 2001 a psiquiatras geriátricos británicos, se consideró que trazodona es uno de los fármacos complementarios o alternativos a los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas conductuales del anciano. El estudio clásico de Sultzer en 1997, doble ciego, controlado, observó efectos terapéuticos comparables entre trazodona y haloperidol en el tratamiento de los comportamientos de agitación asociados a demencia, con una incidencia de efectos adversos mayor en el grupo del haloperidol.

Por último, algunos estudios apoyan el papel coadyuvante de la trazodona en el tratamiento del temblor inducido por alcohol, en el dolor crónico y en el trastorno de erección en el varón. Estudios no controlados apoyan su papel en el tratamiento de la depresión con síntomas de ansiedad, en el trastorno de angustia con agorafobia y en el trastorno por estrés postraumático.

Sin duda esta monografía de 25 estudios claves en Deprax®, coincidiendo con el 25 aniversario de su comercialización en España, representa una actualización de conocimientos y, al mismo tiempo, un homenaje a una molécula fundamental en nuestra práctica clínica cotidiana.

1

Mecanismo de acción de trazodona: un fármaco multifuncional

Stahl SM.

Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug.

CNS Spectr. 2009;14(10):536-46.

Los fármacos multifuncionales son los que presentan más de un mecanismo de acción. Trazodona es un buen ejemplo de este tipo de fármacos, con acciones farmacológicas dependientes de la dosis. En esta revisión, los autores repasan los distintos mecanismos de acciones de este fármaco. Por una parte, tiene un efecto hipnótico a dosis bajas debido a su bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT 2A, histaminérgicos H1 y α-1 adrenérgicos. Por otra, dosis más elevadas bloquean la bomba de recaptación de serotonina, lo que hace que tenga un efecto antidepresivo por disminución de la hiperactividad neuronal en las neuronas piramidales prefrontales, que conduce a una disminución de la liberación de glutamato. Para alcanzar este efecto de bloqueo de la bomba de recaptación de serotonina se precisan dosis de 150 a 600 mg. Además, el propio bloqueo de los receptores 5-HT 2A proporciona un efecto antidepresivo, que se sumaría al efecto producido por el bloqueo de la bomba de recaptación de serotonina.

Así, aunque trazodona se ha utilizado tradicionalmente en dosis bajas buscando su efecto hipnótico, una nueva formulación que tenga el potencial de mejorar la tolerabilidad de dosis más altas podría proporcionar una oportunidad para alcanzar también su efecto antidepresivo. En teoría, debería resultar tan efectiva como los ISRS/ISRN (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina) pero con menos efectos secundarios sobre la ansiedad, el insomnio y la disfunción sexual.

2

Patten SB.

The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression.

Can Med Assoc J. 1992;146(7):1177-82.

Eficacia comparativa de trazodona con imipramina en el tratamiento de la depresión

Trazodona es un fármaco antidepresivo que difiere en su composición química y en sus propiedades farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos. Cabe destacar que el perfil de efectos adversos de trazodona es más favorable que el de los antidepresivos tricíclicos: no presenta actividad anticolinérgica y, por tanto, provoca menor sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria que los tricíclicos; por el contrario, produce mayor sedación, aunque este «efecto secundario» puede resultar beneficioso en muchas ocasiones. También puede causar hipotensión ortostática y, raramente, priapismo. Con respecto a la eficacia, pocos estudios habían comparado ambos fármacos.

Esta revisión sistemática, llevada a cabo por Scott Patten, tuvo como objetivo enfrentar la eficacia de trazodona con los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión. Se preseleccionaron 25 ensayos clínicos —de los cuales sólo 6 reunían los criterios de evaluación metodológica requeridos por la Guía McMaster para la evaluación de ensayos clínicos—, indicando como uno de los objetivos del ensayo una puntuación de 18 o más en la Escala de Depresión de Hamilton y una reducción del 50% de esta puntuación. Los 6 ensayos clínicos seleccionados estaban diseñados para comparar la eficacia de trazodona y de imipramina. El autor extrajo los datos de eficacia de estos ensayos y recalculó las comparativas, incluyendo la generación de intervalos de confianza.

El análisis de los resultados confirmó que en ninguno de los estudios había diferencias significativas en la eficacia de trazodona e imipramina.

3

Papakostas GI, Fava M.

A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5-HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder.

Eur Psychiatry. 2007;22(7):444-7.



Metaanálisis comparativo de los ensayos clínicos de antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT 2, trazodona y nefazodona, con ISRS para el tratamiento del trastorno depresivo mayor

El descubrimiento azaroso de dos de las principales familias de antidepresivos durante la década de 1950, iproniazida para los inhibidores de monoaminoxidasa e imipramina para antidepresivos tricíclicos, ha llevado al posterior desarrollo de numerosos fármacos antidepresivos. De todos modos, muchos pacientes continúan presentando el trastorno del ánimo a pesar de haber seguido varios tratamientos.

Además, a pesar de los cientos de ensayos clínicos realizados, las diferencias entre los distintos antidepresivos sólo se conocen para ciertos aspectos, como la seguridad y la tolerabilidad. Varios ensayos doble ciego y aleatorios no encontraron diferencia entre los dos tipos principales de antidepresivos existentes hasta la fecha: los inhibidores de receptores serotoninérgicos 5-HT 2, incluyendo trazodona y nefazodona, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Pero ninguno de estos estudios tenía suficiente potencia estadística para detectar diferencias, quizás pequeñas pero importantes, en la eficacia de estos dos tipos de antidepresivos para el tratamiento de depresión mayor.

En ausencia de ensayos clínicos comparativos grandes se pueden utilizar metaanálisis que combinen la información de varios de ellos para alcanzar la potencia estadística necesaria. Así, el objetivo de este estudio es comparar las tasas de respuesta en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados bien con inhibidor del receptor de serotonina 5-HT 2, bien con inhibidores de la recaptación de serotonina. Para ello, los autores realizaron una búsqueda en Medline y PubMed de ensayos clínicos doble ciego y aleatorios que comparasen bien trazodona, bien nefazodona, con ISRS.

Aparecieron 9 estudios, que comprendían un total de 988 pacientes. Se comprobó que los pacientes tratados con antagonistas de receptores 5-HT 2 tenían las mismas posibilidades de presentar respuesta clínica que los tratados con ISRS. Tampoco hubo diferencias en las tasas de abandono (tanto por efectos adversos como por falta de eficacia) entre ambos grupos.

Los autores concluyen que, los antidepresivos antagonistas de receptores 5-HT 2 no difieren de los ISRS en cuanto a eficacia y a tolerabilidad en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Papakostas GI, Fava M.

A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5-HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder

Eur Psychiatry. 2007;22(7):444-7.



4

Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, et al.; OPERATION Study Team.

A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression.

J Clin Psychopharmacol. 2011;31:638-42.



pág. 6

Estudio piloto sobre la seguridad y eficacia de paroxetina en combinación con risperidona, valproato, buspirona, trazodona y hormona tiroidea en pacientes chinos adultos con depresión mayor resistente al tratamiento

La depresión es una de las principales causas de discapacidad en el mundo.

A pesar de disponerse de un importante número de fármacos antidepresivos, conseguir obtener una remisión completa de la clínica no es un objetivo fácil de alcanzar en la práctica clínica. La respuesta subóptima en el tratamiento de la depresión es una situación clínica común: un amplio número de pacientes depresivos no responden o presentan respuestas subóptimas a un primer ensayo de tratamiento con un fármaco antidepresivo. Cabe destacar que en el STAR*D, el mayor ensayo clínico llevado a cabo hasta la fecha en depresión, en el primer nivel terapéutico menos de un 30% de los pacientes tratados conseguían llegar a la remisión clínica completa después de 12 semanas de tratamiento con citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), es decir, sólo 1 de cada 3 pacientes tratados alcanzaron una remisión tras un primer nivel de tratamiento antidepresivo.

Por otro lado, es frecuente que, entre los pacientes que presentan respuesta a los distintos ISRS, un porcentaje significativo muestre síntomas depresivos residuales, los cuales se asocian con un mayor riesgo de nuevas recaídas y con un funcionamiento psicosocial muy empobrecido.

En este contexto, los clínicos deben plantear cuál es la opción más adecuada para el tratamiento de los pacientes que no logran la remisión clínica o la respuesta al tratamiento antidepresivo inicial.

En muchas ocasiones, ante la falta de respuesta, la estrategia más utilizada es la sustitución del antidepresivo; pero, en un importante grupo de pacientes, p. ej., en pacientes con mejoría clínica parcial, las estrategias de combinación o de adición con otros

fármacos constituyen la opción de elección para el tratamiento de los síntomas depresivos no resueltos. Entre las estrategias de adición más estudiadas, la potenciación con carbonato de litio o con hormonas tiroideas presenta un nivel de evidencia relevante. Más recientemente, distintos estudios apoyan la utilización de otras opciones, como la potenciación con antipsicóticos atípicos o la combinación de distintos antidepresivos.

La combinación de antidepresivos constituiría una estrategia principal en el tratamiento de pacientes depresivos que no han respondido a una primera opción terapéutica. Esta estrategia busca ampliar o completar el mecanismo de acción, así como incidir sobre síntomas específicos no cubiertos por el fármaco en monoterapia y, por último, cancelar posibles efectos secundarios inducidos por el tratamiento antidepresivo inicial. En este contexto, un fármaco con las características de trazodona podría resultar muy interesante; de hecho, su eficacia se ha valorado en un estudio que combinaba paroxetina con otros 5 fármacos.

Se trata de un estudio con 225 pacientes que se asignaron de modo aleatorio a uno de los 5 grupos terapéuticos consistentes en paroxetina más uno de los siguientes fármacos: risperidona 2 mg/día (n = 45), valproato sódico 600 mg/día (n = 39), buspirona 30 mg/día (n = 46), trazodona 100 mg/día (n = 47) u hormona tiroidea 80 mg/día (n = 48). El objetivo primario era una puntuación de 7 o menos en la versión de 17 ítems de la Escala de Depresión de Hamilton al final del estudio.

Los objetivos secundarios eran una disminución a 50 puntos o menos en la Escala de Autoevaluación de la Depresión, una disminución del 50% en la Escala de Depresión de Hamilton con respecto a la puntuación basal y un cambio en la puntuación en las escalas Clinical Global Impression Improvement, Short Form 36 Health Survey y Life Satisfaction Rating Scale.

En los resultados se encontraron tasas de remisión del 26,7% en el grupo tratado con risperidona, del 48,7% en el de valproato, del 32,6% en la buspirona, del 42,6% en trazodona y del 37,5% en la hormona tiroidea.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión, objetivos secundarios ni efectos adversos entre los distintos grupos.

Se puede concluir que tanto la risperidona, como el valproato, la buspirona, la trazodona y la hormona tiroidea añadidas a la paroxetina son igualmente efectivas y bien toleradas en pacientes con

Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, et al.; OPERATION Study Team.

A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression.

J Clin Psychopharmacol. 2011;31:638-42.



Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, et al.; OPERATION Study Team.

A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression.

J Clin Psychopharmacol. 2011;31:638-42.



trastorno depresivo. Son deseables estudios prospectivos mayores para confirmar o refutar estos datos.

A pesar de que se trata de un trabajo preliminar, estos resultados están apoyados por los proporcionados en estudios publicados previamente. Cabe destacar la inclusión de dos opciones menos evaluadas en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, concretamente la potenciación con valproato y la combinación con trazodona. Es interesante que, tanto la asociación de valproato como la de trazodona, se relacionen con tasas más altas de remisión y respuesta que las otras opciones terapéuticas ensayadas. A pesar de que la utilización de trazodona como tratamiento antidepresivo coadyuvante está muy extendida, su efectividad en el tratamiento de formas resistentes de depresión no se ha evaluado en forma extensiva.

5

Kaynak H, Kaynak D, Gözükirmizi E, Guilleminault C.

The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants.

Sleep Med. 2004;5:15-20.



Efectos de trazodona sobre el sueño en pacientes tratados con antidepresivos estimulantes

Diferentes estudios epidemiológicos han estimado que entre el 50 y el 90% de los pacientes depresivos refieren padecer insomnio. De hecho, las alteraciones del sueño constituyen un criterio central para el diagnóstico de depresión mayor, y la valoración de este tipo de alteración está incluida en todas las escalas de evaluación de la depresión. En la población general, se ha calculado que hasta el 20% de los sujetos que sufren insomnio podrían presentar criterios diagnósticos de depresión mayor.

Por otro lado, se ha constatado que entre los pacientes con trastorno depresivo mayor que han presentado respuesta después del tratamiento antidepresivo, los síntomas residuales más comunes fueron los relativos al sueño. El 95% de los pacientes con depresión mayor que habían mostrado respuesta a un primer tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) presentaban síntomas relacionados con el insomnio. El síntoma individual más frecuente fue el insomnio medio, en el 79% de los casos; además, el que con mayor frecuencia aparecía de nuevo después del tratamiento también era el insomnio medio, en el 51% de los pacientes depresivos tratados. Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la depresión presentan un efecto variable sobre el sueño: mientras que unos antidepresivos modulan los patrones fisiológicos del sueño y consiguen la mejora del insomnio junto a los demás síntomas de la depresión, otros presentan efectos adversos sobre el sueño, provocando en muchos casos empeoramiento del insomnio. De hecho, el insomnio es un efecto secundario común asociado a la mayoría de los antidepresivos, como ISRS, bupropión, venlafaxina, duloxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y tricíclicos —salvo la amitriptilina—.

En este contexto, trazodona, por su efecto antagonista de 5-HT 2A, H1 y receptores α-1, es un fármaco antidepresivo que se ha asociado con un sólido efecto hipnótico. Su acción sobre el sueño ha sido evaluada en diferentes campos, que incluyen pacientes con insomnio, pacientes depresivos y controles sanos. Trazodona ha

Kaynak H, Kaynak D, Gözükirmizi E, Guilleminault C.

The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants.

Sleep Med. 2004;5:15-20.



demostrado ser eficaz en la mejora de la arquitectura del sueño de los pacientes con insomnio primario o secundario a depresión y, también, muy útil en el tratamiento de los pacientes con insomnio asociado a antidepresivos.

Trazodona ha demostrado que es un fármaco con efecto hipnótico eficaz en los pacientes con insomnio asociado a otros antidepresivos. En este trabajo de Kaynak et al. se describen los resultados de un estudio destinado a evaluar los efectos de trazodona con respecto a las medidas subjetivas y objetivas del sueño en pacientes depresivos con insomnio tratados con ISRS. Los ISRS son fármacos que pueden agravar el insomnio existente o inducir insomnio, a la vez que se asocian a la mejora de otros síntomas característicos de la depresión.

Se administraron a 12 mujeres con depresión 100 mg de trazodona o bien placebo, durante 7 días en un diseño cruzado, doble ciego, con un período de lavado de 7 días. Se adquirieron registros polisomnográficos en las noches 3, 9, 17 y 23 tras iniciar el tratamiento con trazodona o con placebo. El sueño fue evaluado, mediante el Índice de la Calidad del Sueño Pittsburgh (ICSP), al inicio y al final del estudio. Se realizó la evaluación psiquiátrica mediante la Escala de depresión de Hamilton.

Los resultados demuestran que trazodona aumenta significativamente el tiempo total de sueño, el porcentaje de las fases 3 + 4, el índice de eficiencia del sueño y de la continuidad de sueño, y disminuye el porcentaje de sueño de la etapa 1, el número de despertares y los cambios de fase, en comparación con la línea de base. Esta mejora también se obtuvo después de 7 días de tratamiento. La puntuación ICSP se redujo a 5 ± 1,6 en la final del estudio. La Escala de Depresión de Hamilton se redujo a 11,5 ± 4,5 con trazodona y a 12,2 ± 3 con el placebo.

Se concluye que trazodona es eficaz en el tratamiento del insomnio asociado o secundario a los fármacos antidepresivos.

6

Asociación de trazodona para el insomnio en pacientes depresivos hospitalizados tratados con venlafaxina: un estudio «semi-naturalístico»

Bertschy G, Ragama-Pardos E, Muscionico M, Aït-Ameur A, et al.

Trazodone addition for insomnia in venlafaxine-trated, depressed inpatients: a semi-naturalistic study.

Pharmacol Res. 2005;51:79-84.



Venlafaxina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina cuyo beneficio ha sido ampliamente demostrado; sin embargo, puede alterar el sueño.

En este estudio prospectivo y «semi-naturalístico», Bertschy et al. tratan de averiguar si asociar trazodona es una opción efectiva para el tratamiento del insomnio resistente al tratamiento hipnótico en pacientes depresivos graves tratados con altas dosis de venlafaxina.

Para ello, añaden trazodona durante 4 semanas a 50 pacientes con depresión hospitalizados y tratados con velafaxina en dosis de 300 mg/día. Utilizan la Escala de Depresión de Montgomery y Asberg (MADRS) como instrumento de medida. El momento de introducción de trazodona y la dosis era determinado por el clínico (motivo por el que el estudio se define como semi-naturalístico). El uso de trazodona se basaba en la persistencia de insomnio a pesar de administrar medicación sedativa (zoplicona como hipnótico o clorazepato como ansiolítico).

De los 42 pacientes que completaron el estudio, 27 no recibieron trazodona (grupo 1) mientras que 15 sí la recibieron (grupo 2). Aunque cuando entraron en el estudio los dos grupos no eran distintos desde el punto de vista clínico, los pacientes del grupo 2 mostraron una mejoría más reducida que los del grupo 1 durante el tratamiento con venlafaxina en monoterapia, tanto en relación con el insomnio (ítem 4 MADRS) como en la tensión interna* (ítem 3 MADRS). Tras la asociación de trazodona, el insomnio mejoró y la media de este ítem no mostró diferencias entre los grupos 1 y 2 al día 28.

Los autores concluyen que trazodona es útil para el control del sueño en pacientes depresivos tratados con venlafaxina cuyo insomnio no se controla con hipnóticos.

* La tenslón interna representa sentimientos de malestar mal definidos, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia.

7

Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, et al.

Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26:249-60.



Insomnio en depresión: diferencias en la calidad subjetiva y objetiva del sueño y de los despertares en controles y en individuos en tratamiento con trazodona

Las quejas de problemas de sueño han sido siempre una característica definitoria de los trastornos del ánimo. Estudios epidemiológicos muestran que el insomnio es dos y hasta tres veces más prevalente entre las personas con depresión que en los no deprimidos.

En este estudio se ha utilizado la polisomnografía (PSG) y la psicometría para valorar la calidad objetiva y subjetiva del sueño y del despertar en 11 pacientes, 5 mujeres y 6 varones, de entre 35 y 75 años de edad, que padecían de insomnio de causa no orgánica en relación con un episodio depresivo o con un trastorno depresivo recurrente en comparación con 11 individuos control emparejados por sexo y edad.

La PSG del grupo de pacientes con depresión en comparación con el grupo control demostró una disminución en la eficiencia del sueño, en el tiempo total de sueño (TST), en el periodo total de sueño (TSP) y en el sueño fase S2, así como un incremento en la facilidad para despertares durante TSP y durante primera hora de la mañana. En este grupo también se encontró un incremento de la latencia de las fases S1, S2 y S3 del sueño. La calidad subjetiva del sueño y la puntuación total en la Escala Autoadministrada de Calidad del Sueño y del Despertar estaba disminuida en pacientes depresivos, al igual que el estado de bienestar durante las mañanas y las tardes, el humor y la actividad motora. La presión arterial matutina y vespertina, la saturación de oxígeno y los movimientos periódicos de las piernas se encontraban elevados en el grupo de pacientes con depresión.

Posteriormente, se valoraron los efectos de trazodona 100 mg (única dosis nocturna) en el grupo de pacientes en un estudio cruzado y controlado con placebo. Trazodona indujo un incremento de la eficiencia del sueño, del TST, del TSP y de las fases S3 y S4 del

sueño, así como una disminución en los despertares durante TSP, a primera hora de la mañana, y S2. No hubo cambios en la fase REM (fase de movimientos rápidos de los ojos), con la excepción de un incremento de la duración de esta fase. Trazodona también indujo una mejora en la calidad subjetiva del sueño, de la afectividad, de la memoria numérica y de las quejas somáticas. Las variables respiratorias permanecieron en los límites normales. La presión arterial diastólica matutina descendió.

Este estudio demuestra que la depresión provoca cambios importantes en la calidad subjetiva y objetiva del sueño y de los despertares, que pueden ser contrarrestados con 100 mg de trazodona.

Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, et al.

Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26:249-60.



8

Antidepresivos y sueño: una revisión cualitativa de la literatura médica

Wilson S, Argyropoulos S.

Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature.

Drugs. 2005;65(7):927-47.



La mayoría de los antidepresivos alteran el sueño. En concreto, alteran los patrones fisiológicos de las distintas fases del sueño, que se pueden monitorizar mediante un EEG nocturno y otras medidas fisiológicas. Estos efectos son mayores y más importantes en la fase del sueño REM. La reducción en la cantidad de sueño REM y el incremento en la latencia hasta la instauración del sueño REM se observan con frecuencia tras la toma de antidepresivos, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con depresión.

Los antidepresivos que incrementan la función serotoninérgica mediante el bloqueo de su recaptación o mediante la inhibición de su metabolismo son los que tienen mayor efecto sobre el sueño REM. La disminución en la duración del sueño REM parece ser mayor en las fases iniciales del tratamiento y disminuye gradualmente durante los meses siguientes excepto para los inhibidores de la monoamino-oxidasa, en los que la fase REM desaparece frecuentemente durante muchos meses.

La iniciación y mantenimiento del sueño también resultan afectados por los antidepresivos, pero los efectos son diferentes entre los distintos fármacos. Algunos antidepresivos, como la clomipramina y los ISRS, particularmente la fluoxetina, alteran el sueño de forma precoz, mientras que otros, como la amitriptilina y los antagonistas de los receptores 5-HT 2, lo inducen. De todos modos, estos efectos diferenciales pueden llegar a perderse y no existen muchas diferencias al cabo de varias semanas de tratamiento. En general, el sueño objetivo medido en pacientes depresivos mejora tras 3-4 semanas de tratamiento antidepresivo efectivo con la mayor parte de los fármacos, al igual que la impresión subjetiva de los pacientes con respecto a su sueño.

La mejora precoz del sueño puede ser un objetivo importante en algunos casos, puesto que el insomnio es un factor estresante, mientras que en muchos otros con problemas de adhesión al tratamiento, la mejora del sueño podría resultar un beneficio favo-

recedor del cumplimiento; en estos casos es de elección alguno de los tratamientos señalados como inductores del sueño.

Los pacientes con otros trastornos del sueño, como el síndrome de piernas inquietas y el del sueño REM, se deben identificar cuanto antes, ya que algunos antidepresivos pueden empeorar la clínica. Sin embargo, existe evidencia de que algunos antidepresivos, como trazodona, pueden ser útiles para el control de otros trastornos del sueño.

Wilson S, Argyropoulos S.

Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature.

Drugs. 2005;65(7):927-47.



9

Jindal RD, Thase ME.

Treatment of insomnia associated with clinical depression.

Sleep Med Rev. 2004;8:19-30.



Tratamiento del insomnio asociado a depresión clínica

Los trastornos del sueño están presentes casi siempre en pacientes con depresión y, aunque en la mayor parte de los casos el insomnio desaparece cuando mejora la depresión, algunos pacientes continúan quejándose de dormir mal.

Dado que una serie de estudios ha demostrado que el insomnio incrementa el riesgo de aparición de nuevos casos de depresión y de recaída en aquellos que habían mejorado, resulta de gran importancia realizar un tratamiento óptimo del insomnio.

Los antidepresivos tienen efectos variables sobre el sueño: algunos parecen empeorarlo y otros lo mejoran. Esta revisión repasa las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con insomnio en el contexto de depresión, tanto de fármacos de forma aislada como combinaciones o intervenciones comportamentales. Así, se describen una serie de recomendaciones, que incluyen:

- Descartar trastornos primarios del sueño, como apnea del sueño o síndrome de piernas inquietas.
- Considerar el empleo de nuevos fármacos antidepresivos con beneficio sobre el sueño (p. ej., nefazodona, mirtazapina o trazodona) como tratamiento de primera elección.
- Cuando la seguridad y tolerabilidad lo permitan, también deben considerarse otros fármacos, como los antidepresivos tricíclicos.
- A los pacientes en tratamiento con ISRS, bupropión o venlafaxina que presentan insomnio, se les puede pautar un tratamiento hipnótico con zolpidem, zaleplón o benzodiazepinas, o bien se puede plantear el cambio a antidepresivos con efecto sedante, como trazodona.
- Reservar las combinaciones de antidepresivos para los pacientes con control inadecuado en monoterapia.

10

Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, et al.

A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia.

Am J Geriatr Psychiatry. 1997;5:60-9.



Estudio comparativo doble ciego entre trazodona y haloperidol para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia

El manejo de la agitación es un reto para quienes tratan a pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Se estima que la agitación se presenta entre el 30 y el 60% de los pacientes con demencia. La agitación es un término genérico que hace referencia a variedad de aspectos, como comportamiento repetitivo, agresividad verbal, agresividad física, oposicionismo, acusaciones e hiperactividad motora.

Para su control, desempeñan una función central los neurolépticos (como haloperidol); sin embargo, su eficacia limitada y sus efectos secundarios han estimulado el interés por fármacos alternativos.

Los autores de este estudio compararon la eficacia y los efectos secundarios de trazodona y haloperidol en el control de la agitación en pacientes con demencia. En concreto, se incluyeron 28 pacientes ancianos con demencia y agitación, a los que se distribuyó de modo aleatorio bien a tratamiento con trazodona (50-250 mg/día) bien a tratamiento con haloperidol (1-5 mg/día) durante 9 semanas.

No se encontraron diferencias significativas en la mejoría entre ambos grupos, aunque sí que se encontraron en los efectos adversos, ya que fueron más frecuentes en el grupo tratado con haloperidol. El análisis demostraba que los comportamientos repetitivos, la agresividad verbal y el oposicionismo respondían mejor a trazodona, mientras que los síntomas de hiperactividad motora y de acusaciones lo hacían a haloperidol.

Estos resultados indican que dosis moderadas de trazodona y de haloperidol son igualmente eficaces en el control global de la agitación en pacientes con demencia, aunque ciertos síntomas pueden responder mejor a uno u otro tratamiento.

11

Demencia frontotemporal: ensayo clínico aleatorio y controlado con trazodona

Lebert F, Stekke W, Hassenbroekx C, Pasquier F.

Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17:355-9.



Se estima que, hasta el 20% de los adultos que acuden a consulta por quejas de memoria y que presentan deterioro cognitivo y trastorno del comportamiento, pueden padecer demencia frontotemporal (DFT). De las demencias neurodegenerativas, la DFT es la que menos atención ha recibido de la investigación farmacéutica. Los trastornos del comportamiento en la DFT son difíciles de tratar y, por lo tanto, hay una gran necesidad de investigación farmacológica en este campo.

El sistema serotoninérgico se vincula a los lóbulos frontales, que son los más afectados por esta enfermedad. Trazodona incrementa los niveles extracelulares de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la corteza frontal.

En este estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, se investigó el efecto de trazodona en el comportamiento de 26 pacientes con DFT. Los resultados mostraron un descenso en la puntuación del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) en los pacientes tratados con trazodona. Esta mejoría se debió especialmente a la de 4 ítems de la escala: irritabilidad, agitación, síntomas depresivos y trastornos alimentarios. La puntuación en la Escala Mini-Mental no se modificó, y trazodona resultó bien tolerada.

Este es el primer ensayo controlado con placebo sobre trazodona como tratamiento para controlar los trastornos de conducta en pacientes con DFT, y se demuestra que es efectiva y bien tolerada.

12

Lebert F.

Behavioral benefits of trazodone are sustained for the long term in frontotemporal dementia.

Therapy. 2006;3(1):93-6.



Los beneficios conductuales de trazodona en la demencia frontotemporal se mantienen a largo plazo

La demencia frontotemporal (DFT) es una demencia neurodegenerativa caracterizada por el trastorno de la personalidad y de las relaciones sociales, y es un patrón de deterioro cognitivo leve distinto al de la enfermedad de Alzheimer. El trastorno de conducta es una característica nuclear de esta enfermedad y su tratamiento es muy difícil.

Un ensayo clínico previo realizado por Florence Lebert había comprobado que 300 mg diarios de trazodona producían una mejora del comportamiento durante 12 semanas en 26 pacientes con DFT. Este estudio se proponía comprobar su eficacia a más largo plazo. Para ello, se siguió durante, al menos, 2 años a los 26 pacientes del ensayo clínico previo, en un estudio de extensión en fase abierta, controlando la puntuación de los pacientes en el *Neuropsichiatric Inventory* (NPI).

En su estado basal, estos pacientes presentaban deterioro cognitivo leve y trastorno de conducta severo. Durante el primer año suspendió el tratamiento el 23% de los pacientes. De todos ellos, 2 fallecieron por causas no relacionadas con el tratamiento, 2 fueron institucionalizados y otros 2 abandonaron el estudio por causas no relacionadas con efectos adversos. Durante el segundo año, la tasa de abandono fue del 15%, por un incremento de la demencia acompañada de disminución del trastorno del comportamiento; en el resto de pacientes, el periodo medio de seguimiento fue 36,7 meses y ninguno de ellos presentó un aumento en la puntuación final del NPI en comparación con la basal. La puntuación en el NPI fue estadísticamente menor ($p < 0{,}0005$) en la valoración final con respecto a la basal. Con respecto a la cognición, 9 de los 16 pacientes seguidos hasta el final mostraron una disminución en la puntuación en el Mini-Mental State Examination (MMSE) de más de tres puntos con respecto a la basal, y 7, de 16, no mostraron disminución. El único efecto secundario reportado fue hipotensión, observado en 4 pacientes.

Los autores concluyen que trazodona es bien tolerada y eficaz a largo plazo para el control del trastorno de conducta en pacientes con DFT.

13

López Pousa S, Garré Olmo J, Vilalta Franch J, Turón Estrada A, et al.

Trazodona para la enfermedad de Alzheimer: un estudio de seguimiento en la práctica clínica real.

Archiv Gerontol Geriatr. 2007;47(2):207-15.



pág. 20

Trazodona para la enfermedad de Alzheimer: estudio naturalístico de seguimiento

Hasta el 80% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentan síntomas conductuales y psicológicos de demencia (SCPD) durante el curso de la enfermedad. Los SCPD consiste en agresividad verbal y física, agitación, síntomas psicóticos, alteraciones del sueño, deambular errante y trastornos del estado de ánimo. Los SCPD pueden reducir la calidad de vida de los pacientes, aumentar la carga de los cuidadores y elevar la probabilidad de ingreso en un centro.

El tratamiento de los SCPD no se ha estandarizado, y en la actualidad se basa en enfoques farmacológicos y no farmacológicos, en función de la especificidad, persistencia y gravedad de los síntomas. El tratamiento farmacológico incluye la prescripción de medicaciones neurolépticas. En la actualidad, la cuestión de la seguridad de los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos es motivo de controversia cuando se prescriben para pacientes con demencia, a causa de los efectos adversos; sin embargo, el tratamiento farmacológico es preciso, como lo es la necesidad de prevenir la comorbilidad asociada a estos fármacos puesto que, en los pacientes con demencia, los efectos secundarios pueden agravar la enfermedad. Cabe determinar la seguridad y la eficacia de estos fármacos en el control de los SCPD, puesto que hay que tener en cuenta lo apropiado del perfil de seguridad de los fármacos en estos pacientes. En este contexto, en los últimos años se han estudiado otros fármacos no neurolépticos, como anticonvulsivantes y antidepresivos, para el tratamiento de los SCPD. Se ha descrito la utilidad de divalproex y trazodona en determinados SCPD, pero estos fármacos no han sido suficientemente comprobados.

Los SCPD fluctúan a lo largo del tiempo; su aparición se caracteriza por episodios agudos seguidos de períodos de remisión, lo cual dificulta el diseño de ensayos clínicos controlados. No obstante, deberán realizarse ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados para determinar la eficacia y la seguridad de los fármacos destinados al control de los SCPD y su evolución en la práctica clínica. Los estudios pragmáticos o de práctica clínica real («naturalísticos»),

caracterizados por unos criterios de inclusión no restrictivos, pueden ser también una fuente útil de información complementaria, puesto que permiten cambios del tratamiento farmacológico y un período de seguimiento largo, con unas variables de valoración que son relevantes para la práctica clínica. El objetivo de este estudio, realizado en España, fue describir el perfil de los SCPD que presentan los pacientes con EA tratados con trazodona en el ámbito de la práctica clínica y determinar la evolución a los 6 meses, así como su impacto sobre la carga del cuidador.

Para ello, se diseñó un estudio prospectivo, observacional, en el ámbito de la práctica clínica real, con un seguimiento de 6 meses, en 396 pacientes con EA probable según los criterios de NINCDS-ARDRA. En la visita basal y en la realizada a los 6 meses, se utilizó el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) para determinar los SCPD y la *Zarit Burden Interview* (ZBI) para valorar el impacto en la carga de los cuidadores.

Se prescribió trazodona al 6,1% de los pacientes. Con respecto a la visita basal, el grupo no tratado presentó un aumento de la puntuación de NPI global (3,1 puntos; IC 95%: 1,9-4,2; p = 0,001) y de la puntuación ZBI (2,2 puntos; IC 95%: 0,9-3,4; p = 0,001). A los 6 meses, las puntuaciones globales de NPI y de ZBI se mantuvieron inalteradas en el grupo tratado, el cual presentó una reducción significativa de la puntuación de la subescala de irritabilidad del NPI (2,1 puntos; IC 95%: 0,4-3,7; p = 0,015). En la práctica clínica, el tratamiento con trazodona se prescribió a los pacientes con irritabilidad, agitación y desinhibición. A los 6 meses, los pacientes tratados con trazodona no presentaron aumento alguno de la frecuencia o gravedad de los SCPD ni, tampoco, en la carga del cuidador.

Estos resultados respaldan la hipótesis y la evidencia previa que indicaba que trazodona podía ser apropiada para el control de determinados pacientes con SCPD, aunque serán necesarios estudios controlados y de mayor alcance para valorar la respuesta a este fármaco que, a diferencia de los neurolépticos que se suelen utilizar para el control de los síntomas conductuales, carece de efectos adversos.

14

Eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos en el tratamiento de los síntomas psicológico-conductuales de la demencia

Henry G, Williamson D, Tampi RR.

Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence.

Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2011;26:169-83.



Esta revisión, realizada por investigadores de la Universidad de Yale, tenía por objetivo recoger información relativa a la administración de antidepresivos en el tratamiento de los síntomas psicológico-conductuales de la demencia y determinar si dichas medicaciones pueden ser recomendadas para su empleo rutinario.

Para ello, realizaron una búsqueda de literatura médica publicada al respecto en 6 bases de datos *(PubMed, Medline, PsychINFO, Scopus, Web of Science y Cochrane)* y analizaron los datos encontrados de los ensayos clínicos aleatorios controlados y doble ciego.

Se hallaron 11 ensayos que mostraban buena respuesta clínica, de los cuales 8 utilizaban ISRS y 3 trazodona. En 14 de los 19 ensayos que facilitaban información sobre tolerabilidad se comunicó que, en términos generales, los antidepresivos eran bien tolerados.

Por tanto, los autores concluyen que los antidepresivos (incluyendo ISRS y trazodona) son eficaces en el control de los síntomas psicológico-conductuales en pacientes de edad avanzada con demencia y que, además, son bien tolerados. Dada la preocupación existente relativa a la prescripción de fármacos antipsicóticos en pacientes con demencia, los antidepresivos pueden ser una alternativa válida.

15

Trazodona en la dependencia a benzodiazepinas

Ansseau M, De Roeck J.

Trazodone in benzodiazepine dependence.

J Clin Psychiatry. 1993;54:189-91.

El riesgo potencial de abuso y de dependencia de las benzodiazepinas genera preocupación en los clínicos, que se plantean distintas estrategias para retirar este fármaco en los casos de administración durante periodos prolongados.

En este estudio, los autores evalúan la utilidad de trazodona como tratamiento ansiolítico alternativo en pacientes dependientes de benzodiazepinas. Para ello, hospitalizaron a 10 pacientes con esta condición durante 2 a 4 semanas y los trataron con trazodona 2 veces al día, mientras reducían progresivamente la dosis de benzodiazepinas. Fueron dados de alta; durante este tiempo, la dosis de trazodona se iba individualizando de acuerdo con el estado de los pacientes.

Los resultados mostraron que muy pocos casos sufrieron síndrome de abstinencia y, al cabo de un año de seguimiento, todos los pacientes se encontraban libres de toma de benzodiazepinas y no presentaban abuso de trazodona. La dosis de trazodona se redujo significativamente a 185 mg. Las escalas de síntomas ansiosos y depresivos también mostraron mejoría estadísticamente significativa durante el seguimiento (de 12,3 a 5,4 en la Escala de Ansiedad de Hamilton y de 11,6 a 4,8 en la Escala de Depresión de Hamilton.

Los autores concluyen que, en conformidad con los resultados, se puede considerar a trazodona como tratamiento ansiolítico alternativo en pacientes en riesgo de abuso de benzodiazepinas.



16

Rickels K, Schweizer E, García España F, Case G, et al.

Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome.

Psychopharmacology. 1999;141:1-5.



pág. 24

Trazodona y valproato en pacientes en discontinuación del tratamiento con benzodiazepinas a largo plazo: efecto sobre los síntomas de retirada y reducción de dosis

Se han evaluado varios tratamientos para reducir los síntomas por privación de benzodiazepinas en los pacientes que, tras un empleo prolongado de benzodiazepinas, éste se discontinúa. Muchos de los fármacos estudiados no han conseguido demostrar su utilidad; en el momento de realizar este trabajo, tan sólo el antiepiléptico carbamazepina había resultado útil. Estudios posteriores no controlados sugieren que valproato y trazodona también podrían ayudar a paliar los síntomas de abstinencia.

Los autores diseñaron un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, para estudiar el efecto paliativo de trazodona y valproato sobre los síntomas de retirada de benzodiazepinas en pacientes que las habían estado consumiendo durante, al menos, 1 año. Se reclutaron 78 pacientes que tomaban una dosis media de 19 ± 17 mg al día de diazepam (o equivalente), en dosis estable, durante varias semanas. Posteriormente, se les añadió tratamiento con trazodona, valproato o placebo durante 1-2 semanas y, a continuación, se les redujeron las benzodiazepinas a un ritmo del 25% por semana. Trazodona, valproato o placebo se mantuvieron durante 5 semanas tras la supresión de las benzodiazepinas y se evaluó el estado de los pacientes, una vez libre de benzodiazepinas, a las 5 y 12 semanas tras la retirada.

Ni trazodona ni el valproato tuvieron un efecto significativo sobre la severidad de la abstinencia, y las tasas de éxito en la retirada fueron significativamente mejores con trazodona y valproato que con placebo a las 5 semanas, pero no en la evaluación a las 12 semanas.

Los efectos adversos más importantes de trazodona fueron la sedación y la sequedad de boca, mientras que con valproato fueron la diarrea, las náuseas y la cefalea.

En conclusión, tanto trazodona como valproato mejoran la tasa de éxito precoz en la supresión de benzodiazepinas, pero este efecto parece perderse conforme transcurren las semanas.

17

Un programa a corto plazo para la deshabituación a las benzodiazepinas en pacientes geriátricos hospitalizados: porcentaje de éxito y efecto en la calidad subjetiva del sueño

Petrovic M, Pevernagie D, Van Den Noortgate N, Mariman A, et al.

A program for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and effect on subjective sleep quality.

Int J Geriatr Psychiatry. 1999;14(9):754-60.



En este estudio se evaluó la viabilidad de un programa a corto plazo para la deshabituación a las benzodiazepinas en pacientes geriátricos hospitalizados. El objetivo del estudio era retirar las benzodiazepinas a todos los enfermos que venían tomando estos fármacos de forma crónica y hacerlo en un corto periodo de tiempo, incluyendo un periodo transitorio inicial en el que la medicación habitual fue sustituida por un fármaco de reemplazo.

El objetivo primario fue la respuesta inmediata y diferida a la interrupción de las benzodiazepinas. También se evaluó si la sustitución inicial de éstas por un hipnótico común producía un efecto diferente sobre el síndrome de abstinencia. La evolución de la calidad del sueño antes, durante y después de la intervención se valoró por medio del Cuestionario del Sueño.

A 56 pacientes geriátricos que habían estado tomando benzodiazepinas durante, al menos, 3 meses, se les pidió interrumpir el tratamiento durante su estancia en el hospital. Se les ofreció un programa de deshabituación que incluía una terapia inicial sustitutoria combinada con ayuda psicológica. La medicación habitual con benzodiazepinas se reemplazó por lormetazepam 1 mg o por trazodona 50 mg, administrados a la hora de acostarse. Al cabo de 1 semana de terapia sustitutoria se interrumpió toda la medicación sedante. Las apreciaciones subjetivas sobre la calidad del sueño fueron evaluadas 4 veces a lo largo de un periodo de 6 semanas.

Aceptaron participar en el programa 49 pacientes. De ellos, 4 (8,2%) volvieron a tomar benzodiazepinas mientras se encontraban ingresados y otros 7 (14,3%) recayeron tras su salida. Por lo tanto, el porcentaje total de éxito fue del 77,6% en el grupo de voluntarios y del 67,9% en el total del grupo de pacientes elegidos.

Petrovic M, Pevernagie D, Van Den Noortgate N, Mariman A, et al.

A program for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and effect on subjective sleep quality.

Int J Geriatr Psychiatry. 1999;14(9):754-60.

Los resultados de este estudio demuestran, además, que no se dieron mayores síntomas de abstinencia y que la calidad subjetiva del sueño permaneció sin cambios durante el transcurso del programa. Esta calidad del sueño no fue significativamente diferente en los pacientes que tomaban trazodona con respecto a los que tomaban lormetazepam. El porcentaje de respuesta fue similar con ambos fármacos sustitutorios.

En conclusión, la deshabituación a corto plazo a las benzodiazepinas puede lograrse en dos tercios de la población anciana hospitalizada sin deteriorar la calidad del sueño ni provocar otro tipo de efectos nocivos.

18

Paterson LM, Wilson SJ, Nutt DJ, Hutson PH.

A translational, caffeine-induced model of onset insomnia in rats and healthy volunteers.

Psychopharmacology. 2007;191:943-50.



Un modelo traslacional de insomnio inducido por cafeína en ratas y voluntarios sanos

El insomnio es una queja frecuente e incapacitante que requiere nuevos y mejores tratamientos. El éxito en el descubrimiento de nuevos fármacos depende de poder contar con modelos animales que puedan reproducir los escenarios clínicos.

El objetivo de este estudio era desarrollar un modelo de insomnio traslacional, basado en la cafeína, en ratas y en voluntarios sanos.

Los autores emplearon la *Sleep Onset Latency* (SOL) como una medida del sueño comparable entre las dos especies. El modelo fue validado con dos fármacos inductores del sueño con distinta farmacología: zolpidem y trazodona, que tienen mecanismos gabaérgicos y serotoninérgicos, respectivamente.

En ratas, se implantaron transmisores radiotelemétricos de la señal electroencefalográfica y electromiográfica para la monitorización del sueño. A los animales se les administró cafeína sola (10 mg/kg), o cafeína en combinación con zolpidem (10 mg/kg) o con trazodona (20 mg/kg), o bien placebo.

Por otro lado, se realizó un ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo monitorizando con polisomnografía el sueño de 12 varones sanos a los que se les administró placebo, cafeína (150 mg), cafeína más zolpidem (10 mg) o cafeína más trazodona (100 mg). También se recogieron los efectos subjetivos sobre el sueño en los voluntarios utilizando el Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds.

Los resultados confirmaron que la cafeína causaba una prolongación significativa de la SOL en ratas y en humanos. Este efecto era sensible al zolpidem y a trazodona, de modo que ambos atenuaban el incremento inducido por la cafeína en la SOL. Es más, ambos hipnóticos restauraban la alteración producida en las medidas subjetivas del sueño.

Los autores concluyen que este modelo proporciona un paradigma prometedor sobre el que poder estudiar nuevos tratamientos para el insomnio y comparar los resultados en las ratas y en el hombre.

19

Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H.

Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder.

Arch Gen Psychiatry. 1993;50:884-98..



pág. 28

Antidepresivos para el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada

Desde hace tiempo, se buscan alternativas al tratamiento con benzodiazepinas para el trastorno por ansiedad generalizada. Este interés viene motivado por el conocimiento de los riesgos de dependencia y abstinencia tras la administración prolongada de benzodiazepinas.

Este estudio examina si los antidepresivos, al contrario de lo que se creía, pueden ser opciones terapéuticas seguras y eficaces para el «trastorno por ansiedad generalizada» no complicada por depresión ni por trastorno de pánico. Para ello, se diseñó un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de dosis flexible, de 8 semanas, para comparar la eficacia de imipramina (dosis máxima diaria 143 mg), trazodona (255 mg) y diazepam (26 mg).

Se seleccionaron 230 pacientes diagnosticados de trastorno por ansiedad generalizada en los que se había descartado depresión mayor y trastorno de pánico y con una escala de ansiedad de Hamilton igual o superior a 18. De estos pacientes, el 75% se trató por médicos de cabecera, mientras que el resto se trataron por psiquiatras.

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con diazepam fueron los que más mejoraron en las escalas de ansiedad durante las 2 primeras semanas de tratamiento, especialmente los síntomas de tipo somático. Entre las semanas 3 y 8, trazodona alcanzó eficacia ansiolítica similar y la imipramina algo superior a la del diazepam, siendo los síntomas psíquicos de «tensión», «aprensión» y «preocupación» los que mejor respondieron a los antidepresivos. Entre los que completaron el estudio, se objetivó una mejoría moderada-marcada en el 73% de los casos tratados con imipramina, en el 69% de los tratados con trazodona y en el 66% de los tratados con diazepam, mientras que en el grupo placebo esta mejoría se obtuvo en el 47% de los pacientes. En conjunto, puede decirse que los casos tratados con antidepresivos presentaban una tasa mayor de efectos adversos que los tratados con diazepam.

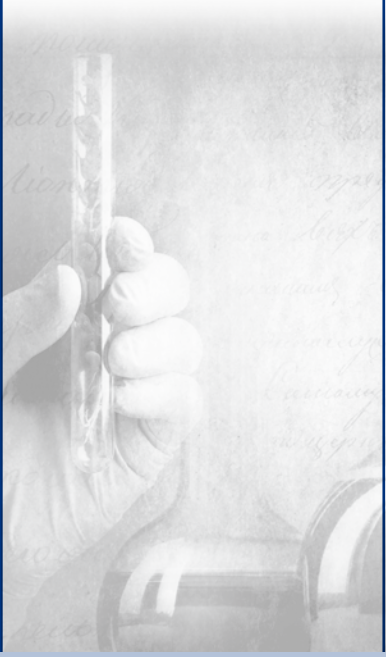
Los autores concluyen que, aunque este estudio debería ser replicado, los antidepresivos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de los pacientes con trastorno por ansiedad generalizada.

20

Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, et al.

Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study.

Clin Neuropharm. 2009;32:82-4.



Trazodona para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: estudio abierto preliminar

Es bien conocido que la depresión se asocia con una alta incidencia de trastornos de la esfera sexual.

La disfunción sexual aparece como consecuencia directa del trastorno depresivo o se puede desarrollar, intensificar o perpetuar por el tratamiento antidepresivo.

En el momento de seleccionar un antidepresivo, sería fundamental tener en cuenta su perfil de acción, ya que de ello se derivarán los efectos adversos, la tolerabilidad y la seguridad. Cabe tener en cuenta que la presencia de efectos adversos de tipo sexual es uno de los principales motivos de abandono o no adhesión al tratamiento antidepresivo. Hasta el 36% de los pacientes depresivos considera la disfunción sexual como un efecto adverso intolerable y estarían dispuestos a abandonar el tratamiento; en este sentido, se considera que el 50% de los pacientes depresivos sexualmente activos abandona la medicación antidepresiva por este motivo.

Los antidepresivos tricíclicos (ADT), como la clomipramina, ADT con un claro efecto serotoninérgico, puede asociarse a disfunción sexual hasta en el 90% de los casos; en cambio, otros ADT, como amitriptilina o nortriptilina, presentan una menor incidencia (se trata de fármacos más noradrenérgicos).

También es muy alta la incidencia de disfunción sexual en los pacientes que siguen tratamiento con un ISRS: se ha calculado una incidencia media del 62,9% de disfunción sexual en estos pacientes. La disfunción eréctil es menos habitual, pero no despreciable, ya que aparece entre el 30 y el 40% de los casos. Los fármacos noradrenérgicos, como reboxetina, o noradrenérgicos y dopaminérgicos, como el bupropión, suelen presentar una menor tasa de efectos adversos ligados al sexo.

En el caso de los fármacos de acción dual sobre la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina

Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, et al.

Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study.

Clin Neuropharm. 2009;32:82-4.

o la duloxetina, el equilibrio entre la recaptación de serotonina y noradrenalina podría sugerir una baja presencia de efectos sexuales indeseados. Sin embargo, la venlafaxina y la duloxetina se han asociado comúnmente a efectos secundarios en la esfera sexual.

Existen otros fármacos antidepresivos que presentan un perfil de acción asociado a una menor probabilidad de inducción de disfunción sexual, como, por ejemplo, trazodona. A pesar de que la acción antidepresiva de este fármaco es también serotoninérgica, se trata de un fármaco con perfil de acción multifuncional, que favorece la baja incidencia y la intensidad de los efectos de disfunción sexual.

Trazodona, en dosis bajas, bloquea los receptores postsinápticos 5-HT 2A, a la vez que muestra efecto sobre los receptores 5-HT 2C y el receptor de histamina H1 y antagoniza los autorreceptores alfa-2 presinápticos de las neuronas serotoninérgicas. En otros antidepresivos, como los ISRS o los ADT, el incremento inicial de serotonina estimularía los receptores postsinápticos 5-HT 2A y 5-HT 2C, que causan efectos adversos como la ansiedad, el insomnio o la disfunción sexual. En este contexto, trazodona, por su bloqueo de los receptores 5-HT 2A y 5-HT 2C, puede mejorar o revertir este tipo de efectos adversos frecuentes en pacientes tratados con otros antidepresivos.

Este estudio tiene como objetivo investigar la eficacia de trazodona en el manejo de la disfunción sexual inducida por los ISRS. Para ello, se reclutaron 20 pacientes (11 varones y 9 mujeres) con disfunción sexual inducida por ISRS. En el estudio abierto, de 4 semanas, se añadió trazodona al tratamiento existente con ISRS (50 mg durante la primera semana, aumentado hasta 100 mg hasta la finalización del estudio). La mejora en las 4 dimensiones de la función sexual (problemas de deseo, erección o lubricación, la eyaculación o el orgasmo, y satisfacción general) fueron las principales variables del estudio.

Completaron el estudio 15 sujetos. Los resultados indicaron una mejora de la función sexual y de la clínica global (depresión, ansiedad). Con respecto a las diferencias específicas de género, se observó una mejora en el rendimiento de la erección en los varones y la lubricación en las mujeres. No se observaron correlaciones entre la mejoría clínica de la depresión o la ansiedad y la de la disfunción sexual.

Los autores concluyen que el antagonista del receptor 5-HT 2, trazodona, puede ser beneficioso

en el tratamiento de la disfunción sexual inducida por ISRS. Son necesarios estudios controlados a gran escala con antagonistas de 5-HT 2 para consolidar estas observaciones preliminares.

Un dato relevante es que el efecto de trazodona se apreció con independencia de la mejora de los síntomas ansiosos o depresivos, lo que sugiere un efecto específico de este fármaco en la función sexual.

Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, et al.

Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study.

Clin Neuropharm. 2009;32:82-4.

21

Stryjer R, Rosenzcwaig S, Bar F, Ulman AM, et al.

Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study.

Clin Neuropharmacol. 2010;33:219-22.



Trazodona para el tratamiento de acatisia aguda inducida por neurolépticos: un estudio doble ciego y cruzado, controlado con placebo

La acatisia aguda inducida por neurolépticos (NIA) es un síntoma extrapiramidal frecuente y molesto que resulta de la administración de medicación antipsicótica. A pesar de su alta incidencia (20-45%), el mecanismo subyacente es aún desconocido. Las estrategias terapéuticas tradicionales han incluido fármacos anticolinérgicos, ácido γ-aminobutírico, potenciadores dopaminérgicos y antagonistas ß-adrenérgicos, sin embargo muchos pacientes no responden a ninguna de estas medicaciones. Trazodona ha demostrado ser eficaz en un estudio piloto para controlar la NIA en 9 mujeres esquizofrénicas.

El objetivo de este estudio era investigar la eficacia de trazodona para controlar la NIA en un ensayo de diseño doble ciego, controlado con placebo y cruzado.

Se incluyeron 13 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentaban NIA con una severidad de, al menos, acatisia leve, de acuerdo con la Escala de Puntuación de la Acatisia de Barnes. Los pacientes se repartieron de modo aleatorio a trazodona → placebo o placebo → trazodona en periodos de, al menos, 3 días consecutivos; 8 pacientes se trataron primero con 100 mg/día de trazodona antes de acostarse y, posteriormente, con placebo, y 5 pacientes recibieron el tratamiento en orden inverso. Los resultados muestran una mejoría estadísticamente significativa en la mayor parte de los pacientes a favor de trazodona.

Por tanto, los autores concluyen que trazodona resulta eficaz en el tratamiento de la NIA y que su efecto antagonista de los receptores serotoninérgicos 2A postsinápticos puede ser su mecanismo de acción para el control de la acatisia.

22

Estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia de trazodona en el síndrome de abstinencia alcohólica: evaluación clínica y polisomnográfica

Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, et al.

Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations.

J Clin Psychopharmacol. 2003;23:377-83.



La desintoxicación al alcohol se acompaña de dificultades en la iniciación y mantenimiento del sueño. Estas dificultades son una causa importante en las recaídas en el consumo. El tratamiento de los problemas del sueño con fármacos hipnóticos es difícil, debido a la tolerancia cruzada que existe entre las benzodiazepinas y el alcohol.

En este trabajo, los autores evalúan la capacidad de trazodona para mejorar el sueño en pacientes dependientes del consumo de alcohol tras iniciarse la desintoxicación.

Completaron el estudio 16 pacientes (8 con placebo y 8 con trazodona). Se realizaron polisomnografías al inicio, tras la primera dosis de fármaco y después de 4 semanas de tratamiento. El objetivo primario era la eficiencia del sueño; los objetivos secundarios incluían cambios en otros parámetros del sueño, la Escala de Depresión de Hamilton y la Escala de Cambio Global.

La eficiencia del sueño resultó ser mejor en el grupo tratado con trazodona, tanto con la primera dosis como a las 4 semanas; no se observó beneficio en el grupo placebo. La mejoría del sueño con trazodona también se apreció en el número de despertares, el tiempo de duración de éstos y del sueño de las fases no-REM, así como en la Escala de Depresión de Hamilton y la Escala de Cambio Global.

Por tanto, trazodona es una opción válida para el tratamiento del insomnio asociado a la privación alcohólica.

23

Calandre EP, Morillas Arques P, Molina Barea R, Rodríguez López CM, et al.

Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study.

BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:95.



pág. **34**

Combinación de trazodona más pregabalina en el tratamiento de la fibromialgia: estudio fase II, abierto, no controlado, 24 semanas

Aunque trazodona se administra frecuentemente para tratar pacientes con fibromialgia, su eficacia en esta enfermedad no ha sido adecuadamente estudiada. Sí se ha demostrado que la pregabalina tiene efectos beneficiosos sobre el dolor y la calidad del sueño en estos pacientes, por lo que si se demuestra la utilidad de trazodona, su empleo combinado podría resultar complementario.

El objetivo de este estudio, desarrollado en España, era evaluar la eficacia de trazodona en monoterapia y en combinación con pregabalina en el tratamiento de la fibromialgia.

Se trata de un estudio abierto y no controlado, en el que se administró trazodona en una dosis variable (entre 50 y 300 mg/día) durante 12 semanas a 66 pacientes con fibromialgia. De ellos, 41 recibieron a continuación pregabalina en dosis variable (entre 75 y 450 mg/día) junto a trazodona durante otras 12 semanas más.

Las mediciones se realizaron con las escalas Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia, el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg, el Inventario Neuropsiquiátrico de Beck, la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, el Inventario Breve del Dolor, la Encuesta Breve de Salud (SF-36) y la Escala de Mejoría Global del Paciente. También se recogieron todos los efectos adversos. Los datos se analizaron mediante los estadísticos ANOVA y t-Student.

Los resultados mostraron que el tratamiento con trazodona mejoró, significativamente, la gravedad de la fibromialgia, la calidad del sueño y la depresión, así como la interferencia del dolor en las actividades de la vida diaria, sin llegar a reducir la percepción dolorosa corporal. Tras la combinación con pregabalina se observaron mejorías adicionales en la severidad de la fibromialgia, depresión e interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria y, además, un descenso en la intensidad del dolor corporal —durante la segunda fase del estudio, sólo 2 pacientes lo abandonaron por causa de los efectos adversos—.

Los autores concluyen que trazodona mejora significativamente la gravedad de la fibromialgia y la sintomatología asociada. Cuando se combina con pregabalina, los efectos se potencian y la tolerabilidad es buena.

24

Eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia crónica: metaanálisis

Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K.

Efficacy of antidepressants in treating the negative symptom of chronic schizophrenia: meta-analysis.

Br J Psychiatry. 2010;197:174-9.



El tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia continúa siendo un importante reto. Con la intención de analizar la eficacia de fármacos antidepresivos (en combinación con antipsicóticos) en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, se desarrolló este metaanálisis que, de forma sistematizada, revisó los ensayos clínicos que comparaban antidepresivos con placebo para tratar dichos síntomas.

Se estudiaron los cambios en las puntuaciones basal-postratamiento medidas con diferentes escalas estandarizadas diseñadas para valorar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Se seleccionaron 23 ensayos clínicos que recogían un total de 819 pacientes. Los antidepresivos analizados eran: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mirtazapina, reboxetina, mianserina, trazodona y ritanserina.

Los resultados mostraron que, en conjunto, la diferencia media de cambio en la puntuación de las escalas era moderada, en favor del subgrupo de antidepresivos. El análisis de subgrupos reveló mejorías significativas para fluoxetina, trazodona y ritanserina.

Los autores concluyen que los antidepresivos (en combinación a los antipsicóticos) son más eficaces para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia que los antipsicóticos como única terapia.

25

Trazodona en el tratamiento de bulimia nerviosa

Solyom L, Solyom C, Ledwidge B.

Trazodone treatment of bulimia nervosa.

J Clin Psychopharmacol. 1989;9:287-90.



La bulimia es un trastorno alimentario caracterizado por la presencia de «atracones» y «purgas» (restricciones de ayuno, vómitos, utilización de laxantes o diuréticos autoimpuestos por el propio paciente). Las secuelas psicológicas incluyen sentimiento de falta de control sobre la alimentación y preocupación excesiva en relación con la ganancia de peso. Varios estudios relacionan la bulimia con la depresión, por lo que el empleo de fármacos antidepresivos podría resultar de utilidad en estos pacientes.

En un artículo pionero sobre el tratamiento de la bulimia nerviosa publicado en el año 1989, el grupo canadiense dirigido por Leslie Solyom mostraba los resultados de un ensayo clínico, abierto, con trazodona en 13 pacientes con bulimia. La duración media del tratamiento fue de 6,9 semanas y la dosis máxima, de 410 mg.

Se evidenció que, en los pacientes tratados con trazodona, los episodios de «atracones» y «purgas» disminuyeron significativamente: en 4 pacientes estos episodios se redujeron a cero, mientras que en 2, se redujeron entre el 55 y el 99%. Asimismo, la privación de carbohidratos y la necesidad urgente de «atracones» disminuyeron en intensidad. La puntuación total y las de las tres subescalas de la *Eating Disorders Inventory* se redujeron, aunque no en todos los casos de un modo estadísticamente significativo; sí resultó significativa la reducida puntuación en la Escala de Depresión de Hamilton.

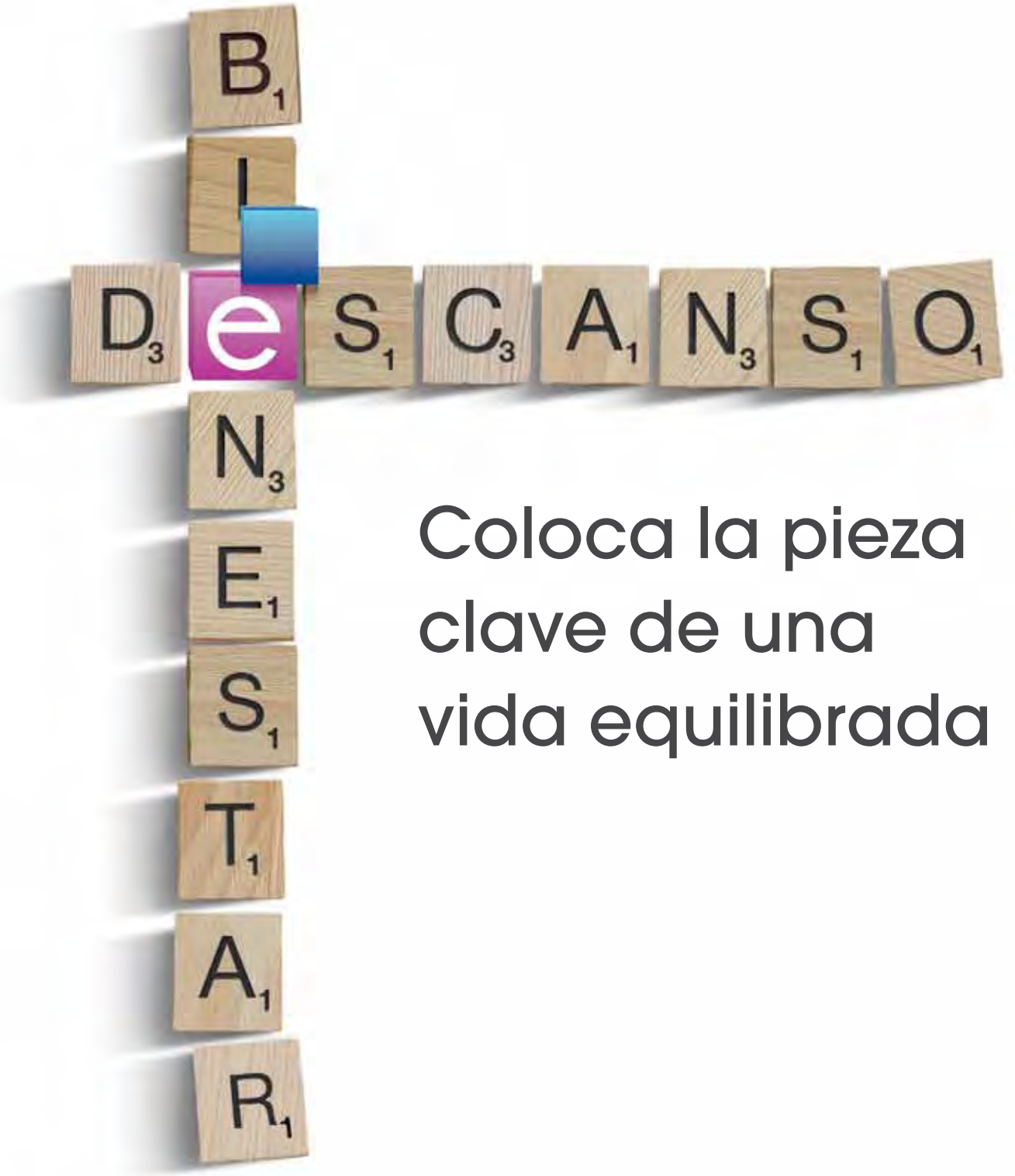
El peso de los pacientes no cambió de manera indicativa, lo cual es interpretado como una ventaja de este tratamiento sobre otros antidepresivos (como los tricíclicos), dado que la ganancia de peso es uno de los temores de estos pacientes.

Como efectos adversos sólo se comunicaron 5 casos, que aquejaron somnolencia matutina, y 2 con cefalea.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Deprax 100 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de trazodona hidrocloruro, equivalente a 91,1 mg de trazodona. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene amarillo anaranjado S (E110), 0,1 mg; rojo Ponceau 4R (E124), 0,005 mg. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película, alargado, de color rosado-anaranjado. El comprimido se puede dividir en dosis iguales. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** La trazodona está indicada en adultos para: Episodios depresivos mayores, y Estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario. **Posología y forma de administración.** Vía de administración: oral. Posología: **Adultos:** La dosis inicial de 50-100 mg/día debe ser administrada después de las comidas en dosis divididas o en una dosis única al acostarse. La dosis puede incrementarse hasta 300 mg/día. La porción mayor de una dosis dividida debe tomarse antes de acostarse. En pacientes hospitalizados, la dosis puede llegar a incrementarse hasta 600 mg/diarios, en dosis divididas. **Pacientes de edad avanzada:** Iniciar el tratamiento después de las comidas en dosis divididas o en dosis única de 50-100 mg/día, al acostarse. La dosis puede incrementarse, según prescripción médica, dependiendo de la respuesta clínica. Es poco probable que se exceda de una dosis 300 mg/día. **Población pediátrica:** No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad para recomendar el uso de trazodona en niños menores de 18 años. Insuficiencia hepática: La trazodona experimenta un metabolismo hepático extenso y ha sido asociada a hepatotoxicidad. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia hepática, específicamente en casos de insuficiencia hepática grave. Debe considerarse la monitorización periódica de la función hepática. Insuficiencia renal: Normalmente no es necesario un ajuste de la dosis, pero debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia renal grave. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a trazodona o a alguno de los excipientes. Intoxicación por alcohol o intoxicación con hipnóticos. Infarto agudo de miocardio. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Población pediátrica: niños y adolescentes menores de 18 años.* Trazodona no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En estudios clínicos sobre niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se han observado comportamientos suicidas (intento suicida y planificación de suicidio) y hostilidad (esencialmente agresividad, comportamiento de oposición y enfado) con más frecuencia que con placebo. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo relativos al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en niños y adolescentes. *Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.* La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se detecte su mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquéllos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicidas, o cambios inusuales en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediatamente si se presentan estos síntomas. Para minimizar el riesgo potencial de los intentos de suicidio, sobre todo al inicio del tratamiento, se debe prescribir la dosis mínima recomendada de trazodona. Iniciar el tratamiento con dosis bajas y en una única toma por la noche, reduce la incidencia de reacciones adversas indeseables relacionadas con el medicamento. Se recomienda que se adopte una administración cuidadosa y un control periódico en los pacientes con las siguientes enfermedades: Epilepsia, se deben evitar específicamente aumentos o disminuciones bruscas de la dosis. Pacientes con insuficiencia hepática o renal, particularmente si es severa. Pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos AV de diferentes grados, infarto de miocardio reciente. Hipertiroidismo. Trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque los problemas no deben ser anticipados dado que el efecto anticolinérgico de trazodona es poco importante. Glaucoma de ángulo cerrado agudo, aumento de la presión intraocular, aunque los cambios más importantes no deben anticiparse debido al pequeño efecto anticolinérgico de trazodona. En caso de que se produzca ictericia en un paciente, la terapia con trazodona debe ser retirada. La administración de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos puede dar lugar a un posible empeoramiento de los síntomas psicóticos. Se pueden intensificar los pensamientos paranoides. Durante el tratamiento con trazodona, una fase depresiva puede cambiar de una psicosis maníacodepresiva a una fase maníaca. En estos casos, trazodona debe ser retirada. Se han descrito interacciones en relación al síndrome de serotonina/síndrome neuroléptico maligno en caso de uso concomitante de otras sustancias serotoninérgicas como otros antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN e inhibidores de la MAO) y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte en casos de administración conjunta con neurolépticos, por lo que este síndrome es una conocida posible reacción adversa al medicamento. Dado que la agranulocitosis puede mostrarse clínicamente como síntomas de tipo gripal, dolor de garganta y fiebre, en estos casos se recomienda el control hematológico. Se ha descrito hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática y síncope, en pacientes que recibían trazodona. La administración concomitante de una terapia antihipertensiva con trazodona puede requerir una reducción de la dosis de los medicamentos antihipertensivos. Los pacientes de edad avanzada son frecuentemente más sensibles a los antidepresivos, en particular a la hipotensión ortostática y a otros efectos anticolinérgicos. Si se sigue un tratamiento con trazodona, en particular durante un periodo prolongado, se recomienda una reducción gradual de la dosis para minimizar la aparición de un síndrome de abstinencia, caracterizado por náuseas, dolor de cabeza y malestar. No hay ninguna evidencia de que el hidrocloruro de trazodona posea propiedades adictivas. Como con otros antidepresivos, se han notificado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT con trazodona. Se recomienda precaución al prescribir trazodona con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Debe utilizarse la trazodona con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, incluyendo las asociadas a la prolongación del intervalo QT. Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento en los niveles séricos de trazodona. Vea la sección 4.5 para más información. Como con otros medicamentos con actividad alfaadrenolítica, se ha asociado muy raramente la trazodona con priapismo. Puede tratarse con una inyección intracavernosa de un agente alfaadrenérgico como la adrenalina o el metaraminol. Sin embargo, hay notificaciones de priapismo inducido por trazodona que han requerido intervención quirúrgica o han llevado a disfunción sexual permanente. Los pacientes que desarrollen esta sospecha de reacción adversa, deben interrumpir el tratamiento con trazodona inmediatamente. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110) y rojo cochinilla A, (rojo Ponceau 4R) (E124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *General:* Se puede intensificar el efecto sedante de los antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos; se recomienda en estos casos una reducción de la dosis. El metabolismo de los antidepresivos se acelera debido a los efectos hepáticos de los anticonceptivos orales, fenitoína, carbamazepina y barbitúricos. La cimetidina y algunos antipsicóticos inhiben el metabolismo de los antidepresivos. *Inhibidores CYP3A4:* Los estudios in vitro del metabolismo de los fármacos sugieren que hay un potencial de interacciones farmacológicas cuando trazodona se administra con inhibidores potentes de CYP3A4 tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, y nefazodona. Es probable que los inhibidores potentes de CYP3A4 puedan dar lugar a aumentos sustanciales de las concentraciones plasmáticas de trazodona, con el consiguiente potencial de efectos adversos. La exposición a ritonavir durante el inicio o la reanudación del tratamiento en pacientes que reciben trazodona aumentará el potencial de sedación excesiva, efectos cardiovasculares y gastrointestinales. Se ha confirmado en estudios in vivo en voluntarios sanos que una dosis de ritonavir de 200 mg BID aumenta los niveles plasmáticos de trazodona en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si trazodona se utiliza con un potente inhibidor del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Sin embargo, debe evitarse cuando sea posible la coadministración de trazodona con potentes inhibidores del CYP3A4. *Carbamazepina:* La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de trazodona cuando se administran conjuntamente. El uso concomitante de 400 mg de carbamazepina diarios produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de trazodona y de su metabolito activo m-clorofenilpiperazina del 76% y 60%, respectivamente. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para ver si hay una necesidad de una mayor dosis de trazodona cuando se toma con carbamazepina. *Relajantes musculares:* Trazodona puede aumentar los efectos de los relajantes musculares, por lo que se debe tener precaución en estos casos. *Anestésicos:* Trazodona puede aumentar los efectos de los anestésicos volátiles, por lo que se debe tener precaución en estos casos. *Alcohol:* Trazodona intensifica el efecto sedante del alcohol. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con trazodona. *Levodopa:* Trazodona puede administrarse en pacientes parkinsonianos depresivos tratados con Levodopa, siempre bajo estricto control médico, ya que la trazodona puede acelerar el metabolismo de la levodopa. *Antidepresivos tricíclicos:* Debe evitarse la administración concomitante debido al riesgo de interacción. Se debe prestar especial atención al síndrome serotoninérgico y a los efectos secundarios cardiovasculares. *Fluoxetina:* Se han notificado casos raros de niveles elevados de trazodona en plasma y efectos adversos cuando trazodona se había combinado con fluoxetina, un inhibidor de CYP1A2/2D6. Se desconoce el mecanismo subyacente a la interacción farmacocinética. No se excluye una interacción farmacodinámica (síndrome serotoninérgico). *Inhibidores de la monoaminoxidasa:* Ocasionalmente, se ha informado de la posible interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Aunque algunos médicos las prescriben concomitantemente, no se recomienda el uso de trazodona con IMAO, ni tampoco en las 2 primeras semanas tras interrumpir la administración de esta sustancia. Tampoco se recomienda la administración de IMAO a la semana de interrumpir el tratamiento con trazodona. *Fenotiazinas:* Trazodona ha sido bien tolerado en pacientes con esquizofrenia y depresión que recibían terapia estándar con fenotiazina. Se ha observado hipotensión ortostática grave en el caso de uso concomitante con fenotiazinas, como por ejemplo, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina. Otros: El uso concomitante de trazodona con fármacos que prolongan el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Se debe tener precaución cuando estos fármacos se coadministran con trazodona. Dado que trazodona es sólo un inhibidor muy débil de la recaptación de noradrenalina y no modifica la respuesta de la presión sanguínea a la tiramina, la interferencia con la acción hipotensora de los compuestos similares a la guanetidina es poco probable. Sin embargo, estudios en animales de laboratorio sugieren que trazodona puede inhibir la mayoría de las acciones agudas de la clonidina. En el caso de otros tipos de fármacos antihipertensivos, aunque no se han reportado interacciones clínicas, debe considerarse la posibilidad de potenciación. Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes cuando trazodona se administra conjuntamente con preparados que contengan Hypericum perforatum (hierba de San Juan). Se han publicado informes de cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente trazodona y warfarina. El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina o fenitoína. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo:* Datos sobre un número limitado (<200) de embarazos de riesgo indican que trazodona no produce reacciones adversas en el embarazo o en la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relacionados. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo posnatal a dosis terapéuticas. La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución. Cuando se utiliza trazodona hasta el parto, los recién nacidos deben ser controlados ante la aparición de los síndromes de abstinencia. *Lactancia:* Datos sobre un número limitado de casos indican que la excreción de trazodona en la leche humana es escasa, pero se desconoce los niveles del metabolito activo. Debido a la escasez de datos, la decisión de continuar/abandonar la lactancia o de continuar/abandonar la terapia con trazodona, debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con trazodona para la madre. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Trazodona puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Hay informes de casos de ideas suicidas y comportamientos suicidas durante la terapia con trazodona o al poco tiempo de abandonar el tratamiento. Los siguientes síntomas, algunos de ellos han sido comúnmente informados en casos de depresión no tratada, han sido también registrados en pacientes sometidos a terapia con trazodona.

Clasificación de los Órganos del Sistema MedDRA	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y anemia)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia, pérdida de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Conductas suicidas o ideación suicida, confusión, insomnio, desorientación, manía, ansiedad, nerviosismo, agitación (muy ocasionalmente exacerbando a delirio), desilusión, reacción agresiva, alucinaciones, pesadillas, disminución de la libido, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome serotoninérgico, convulsión, síndrome neuroléptico maligno, mareo, vértigo, dolor de cabeza, somnolencia, agitación, disminución de la agudeza mental, temblor, visión borrosa, alteración de la memoria, mioclonía, afasia expresiva, parestesia, distonía, alteración del gusto
Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas (Torsade de Pointes, palpitaciones, contracciones ventriculares prematuras, duplas ventriculares, taquicardia ventricular), bradicardia, taquicardia, anormalidades ECG (prolongación QT)
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática, hipertensión, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, boca seca, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de estómago, gastroenteritis, aumento de la salivación, parálisis del íleo
Trastornos hepatobiliares	Trastornos de la funcion hepática (ictericia y daño hepatocelular) , colestasis intrahepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades, dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Debilidad, edema, síntomas tipo gripal, fatiga, dolor en el pecho, fiebre

Sobredosis. *Características de la toxicidad:* Las reacciones más frecuentes de sobredosis incluyen somnolencia, mareos, náuseas y vómitos. En casos más graves, se han reportado coma, taquicardia, hipotensión, hiponatremia, convulsiones e insuficiencia respiratoria. Las características cardíacas pueden incluir bradicardia, prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Los síntomas pueden aparecer 24 horas o más después de una sobredosis.La sobredosis de trazodona en combinación con otros antidepresivos puede causar síndrome serotoninérgico. *Tratamiento con antídoto:* No hay un antídoto específico para la trazodona. Debe utilizarse carbón activo en adultos que han ingerido más de 1 g de trazodona, o en niños que han ingerido más de 150 mg de trazodona, en 1 hora tras la ingestión. Por otra parte, en los adultos debe llevarse a cabo un lavado gástrico antes de una hora tras la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal. Observar por lo menos 6 horas después de la ingestión (ó 12 horas si se ha tomado una preparación de liberación prolongada). Monitorizar la presión arterial, el pulso y la Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow GCS). Monitorizar la saturación de oxígeno, si se reduce la GCS. En pacientes sintomáticos, la monitorización cardíaca es conveniente. Las convulsiones aisladas no requieren tratamiento. Las convulsiones frecuentes o prolongadas hay que controlarlas con diazepam por vía intravenosa (0,1-0,3 mg/kg de peso corporal) o lorazepam (4 mg en adultos y 0,05 mg/kg en niños). Si estas medidas no controlan los ataques, puede ser útil una infusión intravenosa de fenitoína. Se administrará oxígeno para corregir las alteraciones ácidobase y metabólicas cuando sea necesario. En el caso de hipotensión y sedación excesiva, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Si persiste la hipotensión grave, considerar el uso de inotrópicos, por ejemplo dopamina o dobutamina. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Lista de excipientes. *Núcleo:* Hidrogenofosfato de calcio dihidrato, povidona, celulosa microcristalina (Avicel pH 101), estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, rojo Ponceau 4R (E124), amarillo anaranjado S (E110), celulosa microcristalina (Avicel pH102). *Recubrimiento pelicular:* Eudragit E 12,5%, talco micronizado. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 5 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Envase con 30, 60 y 1.000 comprimidos. Envase blíster de Al/PVC. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Angelini Farmacéutica, S.A., C. Osi, 7 08034 Barcelona, Teléfono 932 534 500. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 51.612. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Febrero 2012. **PRESENTACIÓN Y PVP.** Deprax 100 mg, 30 comprimidos PVP IVA 5,74; 60 comprimidos PVP IVA 10,54 . Coste tratamiento/dia 0,176. **MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. APORTACIÓN REDUCIDA.**



Coloca la pieza clave de una vida equilibrada

ANGELINI

Deprax
trazodona

Deprax

trazodona



ANGELINI

991387 Sept'13