



WELLBUTRIN SR® 150 mg
CLORHIDRATO DE BUPROPION 150 mg
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV)

Industria Canadiense

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Clorhidrato de bupropion	150,000 mg
Celulosa microcristalina	198,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	40,000 mg
Clorhidrato de Cisteína	7,500 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Opadry púrpura concentrado YS-1-4845.....	16,000 mg
Cera de carnauba	0,040 mg

Acción terapéutica:

Antidepresivo.

Adyuvante no nicotínico para dejar de fumar.

Indicaciones:

Wellbutrin SR® está indicado en el tratamiento de enfermedades depresivas y como adyuvante para el abandono del hábito tabáquico.

Acción farmacológica:

Farmacodinamia:

Bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con mínimo efecto en la recaptación de indolaminas (serotonina), y no inhibe la monoamino-oxidasa. Se desconoce el mecanismo de acción del bupropion tanto como antidepresivo como para mejorar la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar, sin embargo, se cree que estas acciones están mediadas por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

En ensayos clínicos, el tratamiento con bupropion redujo los síntomas de abstinencia al abandonar el hábito de fumar comparado con placebo y hubo también evidencia de reducción de ansiedad por cigarrillos o urgencia por fumar comparado con placebo.

Farmacocinética:

Absorción:

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan antes de 3 horas después de la administración oral de bupropion en comprimidos a voluntarios sanos.

Bupropion y sus metabolitos muestran una cinética lineal después de la administración crónica de 150 a 300 mg/día.

La ingesta simultánea de alimentos no modifica significativamente la absorción de bupropion.

Distribución:

Bupropion es ampliamente distribuido con un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2.000 l.

Bupropion e hidroxibupropion están moderadamente unidos a las proteínas plasmáticas (84% y 77% respectivamente).

La unión a proteínas plasmáticas de su metabolito treohidrobupropion es aproximadamente la mitad de la observada para bupropion.

Metabolismo:

Bupropion se metaboliza ampliamente en humanos, identificándose tres metabolitos principales: Hidroxibupropion y los isómeros aminoalcohol treohidrobupropion y eritrohidrobupropion. Estos metabolitos son farmacológicamente activos, y pueden ser clínicamente importantes puesto que su concentración plasmática es mayor que la de bupropion. Luego de la administración de una dosis única de Wellbutrin SR[®], las concentraciones plasmáticas máximas de hidroxibupropion y treohidrobupropion se alcanzan en aproximadamente 6 horas pero eritrohidrobupropion no puede ser medido en plasma.

Los metabolitos activos son posteriormente metabolizados a metabolitos inactivos y excretados por orina.

Los estudios *in vitro* indican que bupropion es metabolizado a su mayor metabolito activo hidroxibupropion primariamente por CYP2B6, mientras que el citocromo P₄₅₀ no está involucrado en la formación de treohidrobupropion.

Bupropion e hidroxibupropion son inhibidores competitivos relativamente débiles de la isoenzima CYP2D6 con valores K_i de 21 y 13,3 M, respectivamente.

En hombres voluntarios que eran grandes metabolizadores de la isoenzima CYP2D6, la coadministración de bupropion y desipramina provocó un aumento de 2 a 5 veces de la C_{máx} y del área bajo la curva de desipramina respectivamente. Este efecto se mantuvo al menos 7 días luego de la última dosis de bupropion. Como bupropion no se metaboliza por la vía de CYP2D6, desipramina no afecta la farmacocinética de bupropion.

Se debe tener precaución cuando se administra Wellbutrin SR[®] con sustratos de la vía CYP2D6.

En animales, bupropion ha inducido su propio metabolismo luego de la administración subcrónica. En humanos voluntarios o en pacientes que reciben las dosis recomendadas de bupropion por 10 a 45 días, no hay evidencia de inducción enzimática de bupropion o hidroxibupropion.

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg de bupropion no hubo diferencia en la C_{máx}, vida media, T_{máx}, área bajo la curva (AUC) o clearance de bupropion o sus principales metabolitos entre fumadores y no fumadores.

Eliminación:

Después de la administración oral de 200 mg de ¹⁴C-bupropion en el hombre, se recupera el 87% y 10% de la dosis radiactiva en orina y heces, respectivamente. La fracción de la dosis oral que se excreta sin metabolizar es solamente del 0,5%, un hallazgo coherente con su gran metabolización. Menos del 10% de esta dosis de ¹⁴C fue recuperado en orina como metabolito activo.

Luego de la administración oral de bupropion, el promedio de depuración aparente es de aproximadamente 200 l/h y el promedio de vida media de eliminación es de 20 horas aproximadamente.

La vida media de eliminación de hidroxibupropion es de aproximadamente 20 horas y su área bajo la curva de concentración plasmática de la droga versus tiempo (área bajo la curva) en estado estable es de aproximadamente 17 veces la del bupropion. La vida media de eliminación de treohidrobupropion y eritrohidrobupropion es más larga (37 y 33 horas respectivamente), y los valores en estado estable del área bajo la curva son 8 y 1,6 veces más altos que los de bupropion respectivamente. El estado estable para bupropion y sus metabolitos se alcanzó en 8 días.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha estudiado este efecto sobre la farmacocinética de bupropion. Una función renal disminuida puede afectar a la eliminación de sus metabolitos más importantes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de bupropion y sus metabolitos activos no es estadísticamente diferente en pacientes con cirrosis leve a moderada cuando se los compara con voluntarios sanos, sin embargo, se observó una variabilidad individual entre pacientes.

Para pacientes con cirrosis hepática severa la C_{máx} y área bajo la curva (AUC) de bupropion fueron sustancialmente incrementadas (diferencia media de aproximadamente 70% y 3 veces respectivamente) y más variables cuando se compararon con los valores en voluntarios sanos; la vida media promedio fue además más larga (aproximadamente 40%). Para los metabolitos la C_{máx} media fue más baja (aproximadamente 30 a 70%), el promedio del área bajo la curva (AUC) tendió a ser más alto (aproximadamente 30 a 50%), la T_{máx} media fue demorada (aproximadamente 20 horas) y la vida media promedio fue más larga (aproximadamente 2 a 4 veces) que en individuos sanos.

Ancianos:

La farmacocinética es similar en los pacientes ancianos como en los individuos jóvenes.

Posología y forma de administración:

Los comprimidos deben ser tragados enteros, no partirlos o masticarlos.

Adultos:

Tratamiento Inicial:

Como antidepresivo:

La dosis inicial es de 150 mg al día en una única administración.

Como sucede con cualquier fármaco antidepresivo, el efecto de Wellbutrin SR[®] puede no ser evidente hasta pasadas varias semanas de tratamiento.

Los pacientes que no responden de forma adecuada a la dosis de 150 mg/día se pueden beneficiar con aumentos sucesivos de la dosis hasta un máximo de 300 mg/día, aumento que se puede producir a intervalos de una semana como mínimo.

La dosis máxima en cada toma no debe ser mayor de 150 mg. Dosis mayores de 150 mg/día se deben ingerir divididas en dos tomas diarias con un intervalo de al menos 8 horas entre dos dosis sucesivas.

El insomnio es un evento adverso muy común, siendo frecuentemente transitorio. Este efecto puede reducirse evitando la dosis al acostarse (debe haber al menos 8 horas entre las dosis) o reducir la dosis, si está clínicamente indicado.

Como adyuvante para el abandono del hábito tabáquico:

Se recomienda que el tratamiento comience mientras el paciente todavía fuma, y se elija un “día de interrupción” en las dos primeras semanas de tratamiento con bupropion, generalmente en la segunda semana.

El tratamiento debería continuar durante por lo menos 7 semanas.

Si el paciente no realiza un avance significativo hacia la abstinencia en torno a la séptima semana de tratamiento, es muy poco probable que deje de fumar durante este intento, y deberá interrumpirse el tratamiento.

La dosis inicial es de 150 mg/día durante tres días, aumentando a 150 mg dos veces al día. Las tomas se deben ingerir con un intervalo de al menos 8 horas entre dos dosis sucesivas.

La dosis máxima en cada toma no debe ser mayor de 150 mg y la dosis total diaria no debería exceder los 300 mg.

Mantenimiento:

Como antidepresivo:

Aunque se desconoce el tiempo que los pacientes pueden tomar Wellbutrin SR[®] Comprimidos, se admite que los episodios agudos de depresión pueden precisar 6 meses de tratamiento antidepresivo, e incluso más tiempo. Wellbutrin SR[®] (300 mg/día) ha demostrado ser eficaz en tratamientos a largo plazo (hasta 1 año).

Como adyuvante para el abandono del hábito tabáquico:

La valoración sistémica de bupropion a dosis de 300 mg/día para la prevención de recaídas demostró que el tratamiento hasta un año fue bien tolerado y eficaz en tal prevención. Se debe determinar en cada paciente si se debe continuar el tratamiento durante períodos mayores de 12 meses.

Tratamiento combinado:

Wellbutrin SR[®] y sistemas transdérmicos de nicotina (STN):

Se puede prescribir el tratamiento combinado de Wellbutrin SR[®] y STN para dejar de fumar. El médico prescriptor debe revisar la información de ambos productos antes de utilizar esta modalidad terapéutica.

En los pacientes tratados con la combinación se recomienda realizar un seguimiento de una posible hipertensión motivada por la misma.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada, se debe considerar una reducción en la frecuencia de dosificación de Wellbutrin SR[®] debido a la gran variabilidad en la farmacocinética.

Wellbutrin SR® debe ser usado con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática severa. En estos pacientes, las dosis no deberían exceder los 150 mg en días alternos.

Contraindicaciones:

Wellbutrin SR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

Bupropion está contraindicado en pacientes con historia actual o pasada de convulsiones.

Wellbutrin SR® está contraindicado en pacientes que han discontinuado abruptamente el alcohol o los sedantes.

Wellbutrin SR® contiene bupropion, y no se debería administrar a pacientes tratados concomitantemente con cualquier otro medicamento que contenga bupropion, puesto que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente.

Bupropion está contraindicado en pacientes con diagnóstico actual o pasado de bulimia o anorexia nerviosa. Se ha observado una mayor incidencia de convulsiones en este tipo de pacientes cuando se administró bupropion en forma de liberación inmediata.

Está contraindicada la administración simultánea de inhibidores de la monoamino-oxidasa. Deberían transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de los IMAO y el inicio del tratamiento con Wellbutrin SR® Comprimidos.

Precauciones y advertencias:

No se debe exceder la dosis recomendada de bupropion.

Bupropion se asocia con un riesgo de convulsiones dosis-dependiente. Con la dosis máxima diaria recomendada de Wellbutrin SR®, 300 mg, la incidencia de este evento es, aproximadamente de 0,1% (1/1.000).

El riesgo de convulsiones por el uso de bupropion parece estar fuertemente asociado con la presencia de factores predisponentes. Por lo tanto, se debe tener una precaución especial cuando se trate a pacientes con este tipo de factores, entre los cuales se encuentran:

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Tumores del sistema nervioso central.
- Antecedentes de convulsiones.
- Administración simultánea de otros fármacos que disminuyen el umbral de convulsiones.

Se debe tener especial precaución en presencia de otras situaciones clínicas que se asocian con un mayor riesgo de convulsiones [uso excesivo de alcohol o sedantes (Ver **Contraindicaciones**), diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina, y el uso de estimulantes o productos anorexígenos. Wellbutrin SR® debe ser discontinuado y no se recomienda en pacientes que presentan convulsiones mientras están en tratamiento].

Wellbutrin SR® debe ser discontinuado rápidamente si el paciente presenta reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento (Ver **Reacciones Adversas**). El médico debe considerar que los síntomas pueden persistir luego de haber discontinuado el bupropion y se debe suministrar un manejo clínico acorde.

Bupropion es extensamente metabolizado en el hígado a metabolitos activos los cuales son posteriormente metabolizados. No existen diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropion en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada comparada con voluntarios sanos, pero, los niveles plasmáticos de bupropion mostraron una variabilidad individual mayor entre pacientes. Por ello, Wellbutrin SR® debe ser administrado con precaución en pacientes con deterioro hepático y se debe considerar la reducción en la frecuencia de la dosificación en los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada.

En pacientes con cirrosis hepática severa Wellbutrin SR® debe ser administrado con extrema precaución. En estos pacientes se requiere una reducción en la frecuencia de las dosis debido a que los máximos niveles de bupropion están sustancialmente

incrementados y es probable que ocurra mayor acumulación de la droga que lo habitual.

Todos los pacientes con deterioro de la función hepática deben ser cuidadosamente monitoreados por los posibles efectos adversos (por ej.: Insomnio, sequedad de boca, convulsiones) lo que podría indicar niveles altos de droga o sus metabolitos.

En los pacientes con insuficiencia renal se debe iniciar el tratamiento con dosis reducidas. Los pacientes deben estar cuidadosamente controlados por los posibles efectos adversos (por ej.: Insomnio, sequedad de boca, convulsiones) lo que podría indicar niveles altos de droga o sus metabolitos.

Los ancianos pueden requerir una disminución en la frecuencia de las dosis.

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos (Ver **Reacciones Adversas**). Se han observado, en particular, sintomatología de psicosis y manía principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psíquicas.

Como con otros antidepresivos, Wellbutrin SR® puede desencadenar un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar.

El retiro de la nicotina puede provocar síntomas de depresión en el estado de ánimo. En pacientes que están intentando dejar de fumar, se ha reportado depresión, raramente con ideas suicidas. Estos síntomas también se reportaron durante el tratamiento con Wellbutrin SR®, ocurriendo generalmente en las etapas iniciales.

Antes de iniciar el tratamiento combinado con sistemas transdérmicos de nicotina, el médico debe consultar la información para prescribir, y si se indica el tratamiento combinado, se debe controlar al paciente debido a la posible elevación de la tensión arterial.

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: Ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Interacciones:

Los estudios *in vitro* indican que bupropion se metaboliza a hidroxibupropion (metabolito activo mayor) principalmente por el citocromo P₄₅₀ 2D6 (CYP2D6). Se deben tomar precauciones cuando se administre Wellbutrin SR® simultáneamente con fármacos que afecten la isoenzima CYP2D6 (por ej.: Orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida).

La administración concomitante de Wellbutrin SR® con drogas metabolizadas por la isoenzima CYP2D6 no ha sido formalmente estudiada. Sin embargo la terapéutica concomitante con drogas metabolizadas predominantemente por esta isoenzima (por ej.: Ciertos β -bloqueantes, antiarrítmicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos), debería ser iniciado al nivel más bajo del rango terapéutico de la medicación concomitante.

Si se agrega Wellbutrin SR® al tratamiento de pacientes que están recibiendo medicación metabolizada por CYP2D6 se debe considerar la necesidad de reducir la dosis de la medicación original particularmente para aquellas medicaciones concomitantes con rangos terapéuticos estrechos.

Dado que bupropion es extensamente metabolizado, la coadministración de otros fármacos inductores de su metabolismo (como carbamacepina, fenobarbital y fenitoína) o inhibidores del mismo pueden afectar su actividad clínica.

Si bien los datos clínicos no han identificado una interacción farmacocinética entre el bupropion y el alcohol, excepcionalmente se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con Wellbutrin SR®. Durante este período debe minimizarse o evitarse el consumo de alcohol.

Los escasos datos clínicos disponibles sugieren una mayor incidencia de experiencias adversas neuropsiquiátricas en pacientes tratados con bupropion y, levodopa o amantadina simultáneamente.

Se debe tener precaución al administrar Wellbutrin SR® a pacientes que reciben, ya sea, levodopa o amantadina, como medicación concomitante.

En 12 sujetos, dosis orales múltiples de bupropion no provocaron efectos estadísticamente significativos en la farmacocinética de dosis simples de lamotrigina; sólo se observó un leve incremento en el área bajo la curva (AUC) de la lamotrigina glucuronizada.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria:

Como sucede con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropion puede afectar a la capacidad de realizar ciertas tareas que requieren una valoración o habilidades motoras y cognitivas. Por lo tanto, los pacientes deben tomar ciertas precauciones antes de conducir o manejar maquinarias, hasta que estén razonablemente seguros de que Wellbutrin SR® Comprimidos no afecta de forma negativa sus capacidades.

Carcinogenicidad:

Los estudios de oncogenia en ratones y ratas confirmaron la ausencia de carcinogénesis en estas especies. Se observan cambios en el hígado en los animales estudiados, pero reflejan la acción de un inductor de enzimas hepático. Con las dosis clínicas, no hay datos en el hombre de ninguna inducción hepática, lo cual sugiere que los hallazgos hepáticos en los animales de laboratorio sólo tienen una importancia limitada en la evaluación del riesgo de bupropion.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en el embarazo. La evaluación de los estudios realizados en animales no indica efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo del embarazo o el feto, el desarrollo de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. Solamente se debería utilizar bupropion durante el embarazo si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo que supone para el feto, puesto que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Lactancia:

Bupropion se excreta en la leche materna, por lo cual se debe informar a las madres de que no deben amamantar a sus bebés por los posibles efectos adversos que se pueden presentar.

Reacciones adversas:

Debe tenerse en cuenta que al dejar de fumar habitualmente sobreviene un síndrome de abstinencia a la nicotina cuyos síntomas, en muchos ensayos clínicos, fueron informados como efectos adversos secundarios al bupropion.

Generales: Fiebre, dolor torácico, astenia.

Cardiovascular: Taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, hipotensión postural, hipertensión arterial (en algunos casos severa), enrojecimiento facial, síncope.

Sistema Nervioso Central: Convulsiones, insomnio, temblor, distonía, ataxia, parkinsonismo, sacudidas, incoordinación, alteraciones de la concentración, cefaleas, vértigos, depresión, confusión, alucinaciones, agitación, ansiedad, irritabilidad, hostilidad, despersonalización, sueños anormales, deterioro de la memoria, parestesia.

Endocrinología y metabolismo: Anorexia y pérdida de peso, alteraciones en la glucosa plasmática.

Gastrointestinal: Sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, dolor abdominal y constipación.

Genitourinario: Frecuencia y/o retención urinaria.

Hepatobiliar: Elevación de las enzimas hepáticas, ictericia y hepatitis.

Piel e hipersensibilidad: Rash, prurito, sudoración.

Reacciones de hipersensibilidad, cuya severidad puede oscilar entre urticaria y angioedema, disnea y broncoespasmo y, raramente, shock anafiláctico. Se han reportado casos de artralgias, mialgias y fiebre en asociación con rash y otros síntomas sugestivos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden ser semejantes a la enfermedad del suero.

También se han publicado casos esporádicos de eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson.

Alteraciones de los sentidos: Tinnitus, alteraciones de la visión, alteraciones del gusto.

Sobredosificación:

Además de los eventos reportados en la sección “**Reacciones adversas**”, la sobredosis resultó en síntomas como somnolencia, alucinaciones, pérdida de conciencia y cambios en el ECG como alteraciones en la conducción o arritmias.

Tratamiento:

En caso de sobredosis se aconseja hospitalización. Deben ser monitoreados el ECG y signos vitales.

Asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación. Está indicado lavaje gástrico si puede realizarse pronto luego de la ingesta. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce antídoto específico para el bupropion.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Conservación:

A una temperatura inferior a los 25°C.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Estados Unidos.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Horacio Mac Loughlin - Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 47.785.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IPI 02 -07/06/2004 – Adyuvante no nicotínico para dejar de fumar.

Disposición A.N.M.A.T. N° 7.908/04.

Fecha de última revisión: 07/03/05. Disp. N° 1.477.