

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 7  
Número 6  
SEPTIEMBRE  
2000

## REVISIÓN

351 **La adicción y su proceso de recompensa por medio de polimorfismos del gen del receptor D2 de dopamina: una revisión**

*E.P. Noble*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

365 **Relaciones entre la personalidad antisocial y el alcoholismo: hipótesis genéticas**

*F. Limosin, et al*

374 **Epidemiología de la dependencia conductual: revisión de las publicaciones y resultados de estudios originales**

*M. Lejoyeux, et al*

382 **Vulnerabilidad genética al abuso de drogas**

*E. Duaux, et al.*

391 **Adicción y esquizofrenia**

*P. Batel*

saned  
SANIDAD EDICIONES



LÍDER EN TRATAMIENTOS MÉDICOS EN LAS ÁREAS GASTROINTESTINA

CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIO, ONCOLOGÍA Y ANESTESIA, OFRECE UN AMPLIO PROGRAM

DE INVESTIGACIÓN QUE ABARCA TANTO PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS, NEUROLÓGICAS, ICTU

La investigación de AstraZeneca en el campo de las enfermedades del Sistema Nervioso Central, se ha centrado en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la migraña, esquizofrenia, depresión, ansiedad, síndromes de abstinencia en adicciones, epilepsia, Parkinson, enfermedad de Huntington y accidentes cerebrovasculares, siendo su objetivo poder descubrir fármacos más eficaces y bien tolerados, que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

El amplio programa de investigación llevado a cabo ha conducido a una serie de nuevos e innovadores fármacos en distintas fases de desarrollo, para ir ofreciendo durante estos próximos años un futuro mejor a médicos y pacientes.

## Ficha técnica

Seropram® Citalopram bromhidrato. **COMPOSICIÓN por comprimido:** Citalopram (D.C.I.) (bromhidrato) 20 mg. Excipientes: (Almidón de maíz, lactosa, copovidona, glicerol al 85%(E-422), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato magnésico, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio (E-171)) c.s. **FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE:** Envase con 14 y 28 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos. **PROPIEDADES:** Citalopram es un fármaco antidepressivo, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina. **TITULAR Y FABRICANTE:** Titular: Lundbeck España, S.A. Av. Diagonal, 605, 9<sup>o</sup>-1<sup>a</sup> 08028 Barcelona (España). Fabricante: H. Lundbeck A/S. Ottilavej, 9 DK- 2500 Copenhagen-Valby (Dinamarca). **INDICACIONES:** Episodios depresivos mayores. Tratamiento preventivo de las recaídas/recurrencias de la depresión. Trastorno de angustia con o sin agorafobia. Trastorno obsesivo compulsivo. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a citalopram y/o a cualquier componente del medicamento. Insuficiencia renal severa. Niños de menos de 15 años de edad; no se dispone de datos. Asociación con los IMAO no selectivos e IMAO selectivos B (véase el apartado "Interacciones"). **Contraindicaciones relativas:** asociaciones con los IMAO selectivos A. **PRECAUCIONES:** Si usted tiene problemas de hígado o tiene epilepsia o antecedentes de epilepsia, su médico deberá valorar las medidas concretas a tomar en cada caso. Aunque no se ha observado ninguna interacción clara con el alcohol, se recomienda limitar su consumo. **INTERACCIONES:** La ingesta de este medicamento asociado con ciertos medicamentos de tipo IMAO (prescritos en caso de depresión) expone a la aparición de incidentes graves; en caso de tratamiento previo con un IMAO, respetar un período de 15 días antes de iniciar el tratamiento con Citalopram. Se recomienda que el paciente avise al médico sobre cualquier medicamento que esté tomando o vaya a tomar, a fin de evitar eventuales interacciones con otros medicamentos, especialmente toloxantona. **INCOMPATIBILIDADES:** No se han descrito. **ADVERTENCIAS:** Como en todo tratamiento con antidepressivos, el riesgo de suicidio persiste en el período inicial del tratamiento en los pacientes depresivos. Dado que al inicio del tratamiento aparecen insomnio o nerviosismo, se puede considerar una disminución de la dosis o un tratamiento sedante asociado hasta la mejoría del episodio depresivo. Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar una intensificación de su sintomatología al inicio del tratamiento con antidepressivos. Este aumento paradójico inicial de la ansiedad es más aparente en los primeros días, desapareciendo al continuar el tratamiento en el plazo de dos semanas desde el inicio del mismo. **Utilización en embarazo y lactancia:** No utilizar este medicamento sin consentimiento de su médico. **Efectos sobre la capacidad de conducción:** Aunque el citalopram no altera las funciones psicomotoras conviene, como en todos los psicótropos recomendar prudencia a los conductores de vehículos y usuarios de máquinas. **POSOLOGÍA:** Este medicamento está indicado exclusivamente para el adulto y el anciano. **Depresión: Adultos:** La dosis mínima eficaz es de 20 mg al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente y de la severidad de la depresión, la dosis se puede incrementar progresivamente hasta un máximo de 60 mg al día. La dosis óptima es de 40 mg/día. **Ancianos:** La dosis diaria recomendada es de 20 mg/día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente y de la severidad de la depresión, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 40 mg/día. **Duración del tratamiento:** El efecto antidepressivo generalmente se inicia después de 2 a 4 semanas de iniciado el tratamiento. El tratamiento con antidepressivos es sintomático y, por tanto, debe continuarse durante un período de tiempo apropiado, generalmente durante seis meses, a fin de prevenir recaídas. En pacientes con depresión recurrente (unipolar) la terapia de mantenimiento puede que necesite prolongarse durante algunos años para prevenir la aparición de nuevos episodios. La interrupción del tratamiento debería realizarse de manera gradual durante un par de semanas. **Trastorno de angustia: Adultos:** La dosis inicial es de 10 mg al día. Después de una semana se incrementa la dosis a 20 mg/día. La dosis óptima es de 20-30 mg/día. En caso de no obtener respuesta suficiente, esta dosis puede incrementarse hasta un máximo de 60 mg/día. **Ancianos:** Se recomienda una única dosis oral de 10 mg/día durante la primera semana antes de incrementar la dosis a 20 mg al día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 40 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente. **Duración del tratamiento:** El tratamiento es de larga duración. Se ha comprobado que se mantiene el efecto terapéutico en tratamientos largos (1 año). **Trastorno obsesivo compulsivo: Adultos:** Se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día. La dosis se puede aumentar en incrementos de 20mg a 60 mg diarios si es necesario, según criterio médico. **Duración del tratamiento:** El inicio de la acción en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo es de 2-4 semanas, con una mayor mejoría con el tiempo. En caso de insuficiencia hepática: Los pacientes afectados de función hepática disminuida no deberían recibir dosis superiores a 30 mg/día. En caso de insuficiencia renal: No se requieren precauciones especiales para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Hasta el momento no se dispone de información para el tratamiento de pacientes con función renal severamente disminuida (aclaramiento de la creatinina < 20 ml/min). **Niños(<15 años de edad):** No recomendado, ya que la seguridad y eficacia no han sido establecidas en este colectivo. **INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION:** Los comprimidos de citalopram pueden administrarse en una sola toma diaria, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas. **SOBREDOSIS:** Advertir inmediatamente a su médico. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: (91) 562 04 20. **REACCIONES ADVERSAS:** Los efectos indeseables observados durante el tratamiento con citalopram son generalmente de intensidad leve o moderada. Serán evidentes durante la primera e incluso las dos primeras semanas del tratamiento, y posteriormente desaparecen al mejorar el episodio depresivo. Principalmente consisten en: nerviosismo, somnolencia, alteraciones del sueño, problemas digestivos (náuseas, diarreas). No dude en consultar con su médico. Indicar a su médico o farmacéutico cualquier efecto que aprecie diferente a los descritos. **CONSERVACIÓN:** Las normales a temperatura ambiente (25°C) **CADUCIDAD:** Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase. **CON RECETA MÉDICA. LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** Texto revisado: Junio 2000

# EUROPEAN PSYCHIATRY

**Indexada en:** BIOSIS/Biological Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine and Social and Behavioural Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, PASCAL/INIST-CNRS, Psychological Abstracts, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch.

**Editors-in-chief:** P Boyer, Y. Lecrubier (Paris).

**Secretariat:** Hôpital de la Salpêtrière, INSERM U 302, Pavillon Clérambault, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Tel: (33) 01 42 16 16 56. Fax: (33) 01 45 85 28 00

**Editors:** JD Guelfi (Paris/Villejuif), R. Murray (London), M Maj (Naples), CB Pull (Luxembourg), M. Ackenheil (Munich), P Bech (Copenhagen),

**Editors Emeritus:** C Ballús (Barcelona), H Heimann (Tübingen).

**Consejeros estadísticos:** A. Heyting (Damarken), N. Takei (Hamamatso), B. Fallisord (Paris).

## Consejo Editorial

J Adès, *Colombes, France*  
HS Akiskal, *Rockville, MD, USA*  
NC Andreasen, *Iowa City, IA, USA*  
J Angst, *Zurich, Switzerland*  
M. Anseau, *Liège, Belgium*  
P Baumann, *Lausanne, Switzerland*  
H Beckmann, *Würzburg, Germany*  
P Berner, *Vienna, Austria*  
A Bertelsen, *Risskov, Denmark*  
J Biber, *Cadiz, Spain*  
J Birley, *London, UK*  
JC Bisslerbe, *Meudon, France*  
B Bondy, *Munich, Germany*  
JP Boulenger, *Sherbrooke, Canada*  
M Bourgeois, *Bordeaux, France*  
F Brambilla, *Milan, Italy*  
I Brockington, *Birmingham, UK*  
A Clare, *Dublin, Ireland*  
F Clerget-Darpoux, *Paris, France*  
V Conde Lopez, *Valladolid, Spain*  
S Consoli, *Paris, France*  
P Cosyns, *Antwerp, Belgium*  
J Cottraux, *Lyon, France*  
M von Cranach, *Kaufbeuren, Germany*  
A Dahl, *Oslo, Norway*  
JM Danion, *Strasbourg, France*  
JFW Deakin, *Manchester, UK*  
M de Bonis, *Le Kremlin Bicêtre, Paris, France*  
H Dufour, *Lausanne, Switzerland*  
R Engel, *Munich, Germany*  
T Fahy, *Galway, Ireland*  
L Farde, *Stockholm, Sweden*  
A Féline, *Le Kremlin Bicêtre, Paris, France*  
A Fernandes da Fonseca, *Porto, Portugal*  
F Ferrero, *Geneva, Switzerland*

M Fichter, *Prien am Chiemsee, Germany*  
H Freeman, *London, UK*  
HJ Gaertner, *Tübingen, Germany*  
D Goldberg, *Manchester, UK*  
I Hand, *Hamburg, Germany*  
H Häfner, *Mannheim, Germany*  
T Helgason, *Reykjavik, Iceland*  
H Hippus, *Munich, Germany*  
A Jablenski, *Sofia, Bulgaria*  
E Johnston, *Edinburgh, UK*  
S Kasper, *Vienna, Austria*  
M Kastrup, *Hvidovre, Denmark*  
D Kemali, *Naples, Italy*  
R Kendell, *Edinburgh, UK*  
D Klein, *New York, NY, USA*  
R Klein, *New York, NY, USA*  
S Langer, *Paris, France*  
J Lellouch, *Villejuif, France*  
P Lemoine, *Lyon, France*  
T Lemperière, *Colombes, France*  
JP Lépine, *Paris, France*  
OM Lesch, *Vienna, Austria*  
SW Lewis, *London, UK*  
H Lôo, *Paris, France*  
JJ López-Ibor, *Madrid, Spain*  
P McGuffin, *Cardiff, UK*  
W Maier, *Mainz, Germany*  
A Mann, *London, UK*  
K Mann, *Tübingen, Germany*  
I Marks, *London, UK*  
J Marlet, *Venray, The Netherlands*  
J Massanna, *Barcelona, Spain*  
J Mendlewicz, *Brussels, Belgium*  
HJ Möller, *Munich, Germany*  
N Müller, *Munich, Germany*

M Musalek, *Vienna, Austria*  
D Naber, *Munich, Germany*  
E O'Callaghan, *Dublin, Ireland*  
Y Ono, *Tokyo, Japan*  
M Patris, *Strasbourg, France*  
J Pellet, *Saint-Etienne, France*  
C Perris, *Umeå, Sweden*  
P Pichot, *Paris, France*  
T Pohlmaier, *Munich, Germany*  
H Pope, *Belmont, MA, USA*  
AJ Puech, *Paris, France*  
G Racagni, *Milan, Italy*  
N Retterstøl, *Oslo, Norway*  
MA Ron, *London, UK*  
R Rosenberg, *Risskov, Denmark*  
M Roth, *Cambridge, UK*  
F Rouillon, *Colombes, France*  
J Saiz-Ruiz, *Madrid, Spain*  
A Sánchez-Blanco, *Zaragoza, Spain*  
N Sartorius, *Geneva, Switzerland*  
F Schulsinger, *Copenhagen, Denmark*  
G Sedvall, *Stockholm, Sweden*  
L Singer, *Strasbourg, France*  
CN Stefanis, *Athens, Greece*  
E Straube, *Tübingen, Germany*  
E Taylor, *London, UK*  
P Taylor, *London, UK*  
L Träskman-Bendz, *Lund, Sweden*  
J Vallejo, *Barcelona, Spain*  
L Waintraub, *Paris, France*  
D Widlöcher, *Paris, France*  
J Willemotte, *Charleroi, Belgium*  
J Wing, *London, UK*  
FT Zimmer, *Tübingen, Germany*  
J Zohar, *Beer-Sheva, Israel*

## Association of European Psychiatrists

**President:** J Angst (Zürich); **Past President:** R Murray (London); **President Elect:** N Sartorius (Geneva); **Secretary General:** CB Pull (Luxembourg); **Treasurer:** M Patris (Strasbourg); **Counsellors:** H Häfner (Mannheim), Y Lecrubier (Paris); **Section:** L Singer (Strasbourg).

European Psychiatry, edición original, es publicada por **Éditions Scientifiques Elsevier**, 23 rue Linois, 75724 Paris, cedex 15, Francia.

## Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

Sanidad y Ediciones (SANED, S.L.). C/ Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: (91) 749 95 06. saned@medynet.com

Caspe, 172, 4.ª-A. BARCELONA. Telf.: (93) 247 24 11.

Directora Editorial: Alicia Martínez Magro.

Suscripciones: SANED, S.A. Capitán Haya, 60. 28020 MADRID.

Publicación Bimensual (8 números al año).

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

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

Copyright de los textos originales 2000. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Difusión controlada por



# Seropram®

Citalopram

El ISRS más Selectivo



Gracias a ella mejoramos la calidad de vida  
de más pacientes

- **Depresión**

- **Prevención de recaídas y recurrencias de la depresión**



- **Trastorno de Angustia**

- **TOC**



Especialistas en SNC

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

## Sumario

Vol. 7 - Núm. 6 - Septiembre 2000

### REVISIÓN

**La adicción y su proceso de recompensa por medio de polimorfismos del gen del receptor D<sub>2</sub> de dopamina:  
una revisión**

*E. P. Noble* ..... 351

### ARTÍCULOS ORIGINALES

**Relaciones entre la personalidad antisocial y el alcoholismo: hipótesis genéticas**

*F. Limosin, J. Adès, P. Gorwood* ..... 365

**Epidemiología de la dependencia conductual: revisión de las publicaciones y resultados de estudios originales**

*M. Lejoyeux, M. Mc Loughlin, J. Adès* ..... 374

**Vulnerabilidad genética al abuso de drogas**

*E. Duaux, M. O. Krebs, H. Loo, M. F. Poirier* ..... 382

**Adicción y esquizofrenia**

*P. Batel* ..... 391

# Muchas se llaman Fluoxetina...



# ADOFEN

fluoxetina

## Comprimidos

# ...es Fluoxetina ORIGINAL



Para una información más detallada, se encuentra a disposición de los profesionales sanitarios la ficha técnica de esta especialidad. **Composición cualitativa y cuantitativa:** Adofen 20 mg cápsulas: Cada cápsula contiene fluoxetina (D.C.I.) (clorhidrato) 20 mg. Excipientes: almidón de maíz y dimelicos. Adofen 20 mg líquido: Cada 5 ml contiene fluoxetina (D.C.I.) (clorhidrato) 20 mg. Excipientes: sacarosa, aproximadamente 3 g ácido benzoico, glicerol saborizante de menta y agua purificada. Adofen 20 mg comprimidos: cada comprimido contiene fluoxetina (D.C.I.) (clorhidrato) 20 mg. Adofen 20 mg sobres: cada sobre contiene fluoxetina (D.C.I.) (clorhidrato) 20 mg. **Datos clínicos. Indicaciones terapéuticas:** Depresión. El clorhidrato de fluoxetina está indicado en el tratamiento de la depresión y su ansiedad asociada (DSM III, ICD-9 y RDC). La eficacia de fluoxetina fue establecida en ensayos clínicos de 5 a 6 semanas de duración con pacientes ambulatorios que sufrían depresión y cuyo diagnóstico correspondía estrechamente a la categoría DSM-III de los trastornos depresivos mayores. **Bulimia nerviosa:** El clorhidrato de fluoxetina está indicado en el tratamiento de la bulimia nerviosa. En dos ensayos controlados, a doble ciego y aleatorios, en pacientes con bulimia nerviosa, fluoxetina ha mostrado una disminución significativa de la voracidad y de la actividad purgante en comparación con el placebo. **Trastornos obsesivo-compulsivos:** El clorhidrato de fluoxetina está indicado en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo. La eficacia de la fluoxetina ha sido establecida en ensayos clínicos de 13 semanas de duración con pacientes ambulatorios con trastornos obsesivo-compulsivos cuyos diagnósticos correspondían estrechamente a la categoría de trastorno obsesivo compulsivo del DSM-III. **Posología y forma de administración:** Depresión. Tratamiento inicial: la dosis inicial recomendada es de 20 mg al día por la mañana. Después de varias semanas de tratamiento, y en caso de no observarse mejoría clínica, se puede considerar un aumento de la dosis. Las dosis por encima de 20 mg/día deben administrarse dos veces al día (por ejemplo, por la mañana y al mediodía), y no debe excederse de la dosis máxima de 60 mg/día. Como sucede con otros antidepresivos, para que se alcance el efecto antidepresivo total, puede necesitarse un tiempo de 4 a más semanas de tratamiento. Mantenimiento, continuación, tratamiento prolongado: No existen datos suficientes para poder hacer una recomendación en cuanto al tiempo que debe mantenerse el tratamiento de las personas tratadas con fluoxetina. En general, los episodios agudos de depresión necesitan varios meses de farmacoterapia sostenida. No se conoce si la dosis utilizada para inducir remisión es idéntica a la que se necesita para mantener la eulimia. **Bulimia nerviosa.** La dosis recomendada es de 60 mg al día. **Trastornos obsesivo-compulsivos:** La dosis de 20 mg/día a 60 mg/día es la dosis recomendada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. Los pacientes que recibieron 40 o 60 mg de fluoxetina en los ensayos clínicos de estudio de esta indicación, tendieron a mostrar un comienzo de la eficacia más temprana que los que recibieron 20 mg de fluoxetina. Debido a que el trastorno obsesivo-compulsivo es una patología crónica, es razonable considerar el mantenimiento del tratamiento una vez que el paciente haya respondido al mismo. La eficacia de fluoxetina durante un tiempo mayor a trece semanas no ha sido sistemáticamente evaluada. Por lo tanto, el método deberá reevaluar la utilidad a largo plazo de fluoxetina en cada paciente. En cualquiera de las indicaciones, la dosis de clorhidrato de fluoxetina no debería exceder de 60 mg diarios. **Uso en pediatría:** No se recomienda el uso de fluoxetina en niños dado que su seguridad y efectividad no han sido establecidas. **Uso en pacientes de edad avanzada:** Se recomienda una dosis diaria de 20 mg. **Insuficiencia hepática:** Se deben utilizar dosis menores o menos frecuentes. **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda la administración de dosis menores o menos frecuentes. **Forma de administración:** Adofen se administra por vía oral. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a fluoxetina. Fluoxetina no deberá administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), ni tampoco durante los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Debido a que fluoxetina y su principal metabolito tienen vidas medias largas de eliminación, deberá pasar un mínimo de 5 semanas entre la suspensión de fluoxetina y el comienzo con IMAOs. **Advertencias y precauciones generales de empleo:** Advertencias: Algunos pacientes con erupción cutánea relacionada con fluoxetina, han desarrollado reacciones sistémicas serias posiblemente relacionadas con vasculitis. Aunque de forma rara se ha comunicado éxitus en asociación con estos eventos. El clorhidrato de fluoxetina se debe interrumpir cuando se presente una erupción cutánea u otro fenómeno aparentemente alérgico para el que no se haya identificado otra etiología posible. **Adofen 20 mg líquido.** Este medicamento contiene azúcar (sacarosa) en su composición, 3 g. por cada 5 ml, aproximadamente, por lo que tendrán que tenerlo en cuenta las personas diabéticas. **Precauciones:** Se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes al comienzo del tratamiento, ya que la posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión, y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Se ha producido activación de la manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con fluoxetina. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se recomienda precaución si se requiere la utilización concomitante de clorhidrato de fluoxetina con otros medicamentos activos a nivel del sistema nervioso central, incluyendo el lio. Puede haber tanto aumento como disminución de los niveles de lio cuando se utiliza conjuntamente con fluoxetina. Se han comunicado casos de toxicidad por lio. Se deben vigilar los niveles de lio cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente. Pacientes con dosis estables de fenitoína, han presentado aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad clínica por fenitoína, tras iniciar tratamiento concomitante con fluoxetina. Se han observado incrementos superiores a dos veces las concentraciones plasmáticas de otros antidepresivos heterocíclicos que previamente presentan niveles plasmáticos estables, cuando se ha administrado fluoxetina asociada a estos agentes. El tratamiento concomitante con medicamentos que son metabolizados por e isoenzima P450 1D6 (flcazinda encanida, vinblastina, carbamazepina y antidepresivos tricíclicos) puede requerir dosis más bajas de las habituales tanto de fluoxetina como del otro medicamento. En pacientes con diabetes, se ha producido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina e hiperglucemia tras la suspensión. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o del agente hipoglucemiante oral. Ver también apartado de Contraindicaciones. **Embarazo y lactancia:** Categoría B1. No se ha establecido la seguridad de ese medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios en animales de experimentación no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto al desarrollo del embrión o feto, la gestación y el desarrollo peri y posnatal. Fluoxetina no debe ser utilizada en pacientes embarazadas, a no ser que sea claramente necesario. Fluoxetina es excretada en la leche materna, por lo que se deberá tener precaución cuando se administre clorhidrato de fluoxetina a mujeres durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** Fluoxetina puede producir efectos adversos leves o moderados. Los pacientes deben tener precaución cuando manejen maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que exista una certeza razonable de que el tratamiento farmacológico no les afecta de forma adversa. **Reacciones adversas:** Las reacciones más comúnmente observadas en asociación con el uso de fluoxetina y cuya frecuencia fue mayor del 2% y mayor que la de placebo, incluyen: ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, astenia, temblor, sudoración, anorexia, náuseas, diarrea y mareo; reacciones menos frecuentes incluyen: cefalea, sequedad de boca, dispepsia y vómitos. También se han comunicado otras reacciones graves menos frecuentes (incidencia menor del 1%) que incluyen: síncope, arritmia cardíaca, anomalías en las pruebas de función hepática, hipo e hipertiriodismo, aumento del tiempo de hemorragias, síndrome cerebral agudo y convulsiones. Ver también apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo. **Sobredosisificación y su tratamiento:** Signos y síntomas. Las náuseas y vómitos son los síntomas predominantes en la sobredosis de fluoxetina. Otros síntomas pueden ser: agitación, convulsiones inquietud, icomania y otros signos de excitación del Sistema Nervioso Central. Desde su comercialización las comunicaciones de casos de muerte atribuidas a una sobredosis de fluoxetina solo han sido extremadamente raras. Hasta Diciembre de 1987, se habían comunicado dos muertes entre 38 comunicaciones de sobredosis aguda con fluoxetina, tanto sola como en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Una de las muertes ocurrió en un paciente que tomó una sobredosis de 1800 mg de fluoxetina en combinación con una cantidad no determinada de maprotilina. Las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y maprotilina fueron de 4,57 mg/l y 4, 8 mg/l, respectivamente. En el otro caso, que también resultó en la muerte del paciente se detectan tres medicamentos en plasma a las concentraciones siguientes: 1,93 mg/l de fluoxetina, 1,10 mg/l de nortefloxitina, 1,80 mg/l de temazepam. Tratamiento: Se recomienda tratamiento sintomático y de apoyo. El empleo de carbón activado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que el lavado gástrico y debería ser considerado en el tratamiento de la sobredosis. Las convulsiones inducidas por fluoxetina que no se resuelven de manera espontánea pueden responder a diazepam. En el manejo de la sobredosis se debe considerar la posibilidad de que el paciente haya ingerido una diversidad de fármacos. En pacientes que estén tomando fluoxetina o recientemente la hayan tomado e ingieren una cantidad excesiva de antidepresivos se debería proceder con especial cuidado ya que en tales casos se podría aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y aumentar el tiempo requerido de observación médica estrecha del paciente. **Presentaciones:** Adofen 20 mg cápsulas: Envase con 14 cápsulas para uso oral (983379) P.V.P. 2.421 ptas. P.V.P.IVA-4: 2.528 ptas. Adofen 20 mg cápsulas: Envase con 28 cápsulas para uso oral (801118) P.V.P. 4.785 ptas. P.V.P.IVA - 4: 4.976 ptas. Adofen 20 mg líquido: Envase con 70 ml para uso oral (687400) P.V.P. 2.422 ptas. P.V.P.IVA - 4: 2.519 ptas. Adofen 20 mg líquido: Envase con 140 ml para uso oral (687392) P.V.P. 4.432 ptas. P.V.P.IVA - 4: 4.609 ptas. Adofen 20 mg comprimidos: Envase con 14 comprimidos para uso oral (673590) P.V.P. 2.422 ptas. P.V.P.IVA - 4: 2.519 ptas. Adofen 20 mg comprimidos: Envase con 28 comprimidos para uso oral (673582) P.V.P. 4.784 ptas. P.V.P.IVA - 4: 4.976 ptas. Adofen 20 mg sobres: Envase con 14 sobres para uso oral (665844) P.V.P.: 2.422 ptas. P.V.P.IVA - 4: 2.519 ptas. Adofen 20 mg sobres: Envase con 28 sobres para uso oral (665836) P.V.P.: 4.784 ptas. P.V.P.IVA - 4: 4.976 ptas. Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños. Con receta médica.

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

## Summary

Vol. 7 - No. 6 - September 2000

### REVIEW ARTICLE

- Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review**  
*E. P. Noble* ..... 351

### ORIGINAL ARTICLES

- Relationships between antisocial personality and alcoholism: genetic hypotheses**  
*F. Limosin, J. Adès, P. Gorwood* ..... 365

- Epidemiology of behavioral dependence: literature review and results of original studies**  
*M. Lejoyeux, M. Mc Loughlin, J. Adès* ..... 374

- Genetic vulnerability to drug abuse**  
*E. Duaux, M. O. Krebs, H. Loo, M. F. Poirier* ..... 382

- Addiction and schizophrenia**  
*P. Batel* ..... 391



# ANTE LA DEPRESIÓN



# Dobupal venlafaxina Retard 150 mg

EL TRATAMIENTO DE PRIMERA  
LÍNEA DE LA DEPRESIÓN (1)

**EN PSIQUIATRÍA**



- **POR SU TOLERABILIDAD** (2,3)
- **POR SU EFECTIVIDAD** (4)

**COMODIDAD  
POSOLÓGICA**

1 toma al día

## UN TRATAMIENTO DE PRIMERA PARA ESTAR DE PRIMERA



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas - Venlafaxina (DCI) DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas - Venlafaxina (DCI) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Por cápsula: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Venlafaxina (DCI) (clorhidrato), 75 mg DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Venlafaxina (DCI) (clorhidrato), 150 mg. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** DOBUPAL Retard está indicado en el tratamiento de los tipos de depresión. **4.2. Posología y forma de administración:** Dosificación habitual: La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o, pero no inferiores a 4 días. Forma de administración: Se recomienda ingerir DOBUPAL Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. DOBUPAL Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DOBUPAL Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con DOBUPAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática deben considerarse reducciones adicionales de la dosis. Pacientes de edad avanzada: No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. Uso en pediatría: No se ha establecido la inocuidad y eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 y, por tanto, no se recomienda su empleo en este grupo de edad. Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado: Deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con DOBUPAL Retard. Se acepta de manera general que episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses). Suspensión del tratamiento: En el caso de que DOBUPAL Retard a la dosis de 150 mg/día o superior, se haya administrado durante más de 1 semana y se vaya a suspender, se recomienda por lo general reducir la dosis gradualmente, para minimizar el riesgo de los síntomas de interrupción del tratamiento. En pacientes tratados con DOBUPAL Retard durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de una semana. **4.3. Contraindicaciones:** DOBUPAL Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Inhibidores de la monoaminooxidasa. En casos en los que el tratamiento con venlafaxina se ha iniciado después de la suspensión de un IMAO o cuando se ha iniciado un IMAO poco después de la suspensión de la venlafaxina se han comunicado reacciones adversas, algunas de ellas graves. Las reacciones han comprendido: temblor, miclodonía, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareo, hipertermia con características que semejan un síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. En el tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)/ISRS se han comunicado: hipertermia, rigidez, miclodonía, inestabilidad de sistema nervioso autónomo con posibilidad de fluctuaciones rápidas de signos vitales, alteración del estado mental, incluyendo agitación extrema que progresa a delirio y coma, y características que semejan un síndrome neuroléptico maligno. En el empleo concomitante con un antidepresivo tricíclico/IMAO se han comunicado hipertermia severa y convulsiones, en ocasiones de desenlace fatal. Dadas estas reacciones, así como las interacciones graves y en ocasiones desenlace fatal, que se han comunicado en la administración concomitante o inmediatamente consecutiva de un IMAO y de otros antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a las de la venlafaxina, no debe administrarse DOBUPAL Retard en combinación con un IMAO o antes de transcurridos como mínimo 14 días de la suspensión del IMAO. Se recomienda un período mínimo de 7 días entre la suspensión del tratamiento con DOBUPAL Retard y el inicio del tratamiento con un IMAO. La recomendación anterior con relación al tiempo específico entre la discontinuación del tratamiento con un IMAO y el inicio de la terapia con DOBUPAL está basada en consideraciones con IMAOs irreversibles. El tiempo requerido entre la discontinuación de un IMAO reversible y el inicio de la terapia con DOBUPAL puede ser menor de 14 días. Sin embargo, dado el riesgo de reacciones adversas descritas antes para los IMAOs, debe asegurarse un período de descanso cuando se cambia a un paciente de un IMAO reversible a DOBUPAL. En la consideración de un adecuado período de descanso deben tenerse en cuenta las propiedades farmacológicas de la miclodonía y la evaluación clínica del paciente individual. Erupciones y posibles reacciones alérgicas: En todos los ensayos clínicos efectuados con venlafaxina durante la pre-comercialización, un 3% de los pacientes tratados con venlafaxina sufrieron erupciones cutáneas. Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico si se les presenta una erupción, urticaria o otros signos alérgicos relacionados. Uso en insuficiencia renal o hepática: En los pacientes con insuficiencia renal o con cirrosis hepática moderada o grave, disminuyeron el aclaramiento de venlafaxina y de su metabolito activo, prolongando en consecuencia las medias de eliminación de estas sustancias. En estos casos puede ser necesaria la administración de una dosis menor. DOBUPAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, debe utilizarse con precaución en tales pacientes. En raras ocasiones, se han comunicado casos de hiponatremia en el tratamiento con antidepresivos, incluidos los ISRS, por lo común en sujetos de edad avanzada y en pacientes en tratamiento con diuréticos o con depleción de volumen por otra causa. Con venlafaxina se han comunicado raros casos de hiponatremia, por lo común en pacientes de edad avanzada, que se han resuelto tras la suspensión del tratamiento. Epilepsia: En todos los ensayos con venlafaxina en la depresión llevados a cabo en la pre-comercialización, se comunicaron convulsiones en 0,2% de todos los pacientes tratados con este fármaco. No se produjeron convulsiones en los pacientes tratados con DOBUPAL Retard. Todos los pacientes con desarrollo de convulsiones se recuperaron posteriormente. DOBUPAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, deberá administrarse con precaución en los pacientes con historia de crisis convulsivas. La administración de DOBUPAL Retard deberá suspenderse en todo paciente que desarrolle convulsiones. Adicción: Los estudios clínicos no han mostrado signos de adicción al medicamento, desarrollo de tolerancia o incremento de la dosis en función del tiempo de tratamiento. Sin embargo, los médicos deben evaluar en sus pacientes los antecedentes de abuso de medicamentos y, controlar si presentan algún empleo erróneo o abuso de DOBUPAL Retard; por ejemplo: desarrollo de tolerancia, incremento escalonado de la dosis o comportamiento de adicción al medicamento. Suicidio: En todos los pacientes deprimidos debe considerarse el riesgo de suicidio. Las crisis de DOBUPAL Retard deben hacerse por la mínima cantidad de cápsulas compatible con el tratamiento adecuado del paciente, para reducir la posibilidad de una sobredosisificación. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Inhibidores de la monoaminooxidasa: El uso concomitante con inhibidores de la MAO está contraindicado. Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Fármacos activos sobre el S.N.C. No se ha valorado sistemáticamente el riesgo de empleo de la venlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos de litio, imipramina y diazepam. Por consiguiente, se recomienda adoptar precauciones en caso de administración concomitante de DOBUPAL Retard con tipo de fármacos. Cuando venlafaxina y diazepam o venlafaxina y litio se administraron conjuntamente a voluntarios sanos, no se observaron alteraciones de los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina y de O-desmetilvenlafaxina (ODV). La venlafaxina no afectó la farmacocinética del diazepam ni la del litio, ni alteró los efectos psicómotos y psicométricos inducidos por el diazepam. La venlafaxina no modificó la 2-hidroxilación, mediada por el sistema CYP2D6, de la imipramina o de su metabolito activo, de pramina, lo que indica que la venlafaxina no inhibe la isoenzima CYP2D6. Sin embargo, la coadministración de la venlafaxina redujo el aclaramiento renal de la 2-hidroxidesimipramina. La imipramina inhibió parcialmente la formación, mediada por la isoenzima CYP2D6, de la ODV. Sin embargo, la concentración total de compuestos activos (venlafaxina más ODV) no se vio afectada por la administración concomitante de imipramina, y no se precisó ajuste de dosis. Haloperidol/Venlafaxina administrada en condiciones de dosis bajas (75 mg dos veces al día) a 24 sujetos sanos disminuyó el aclaramiento de la dosis oral total (C<sub>17</sub>) de una dosis única de 2 mg de haloperidol al 42%, lo que dio como resultado un incremento del 70% en el área bajo la curva de haloperidol. Además la C<sub>max</sub> de haloperidol aumentó un 88% cuando se coadministró con venlafaxina, pero el tiempo de vida media de eliminación de haloperidol (t<sub>1/2</sub>) no cambió. Se desconoce el mecanismo que pueda explicar este hallazgo. Cimetidina: La cimetidina inhibió el metabolismo de primer paso de la venlafaxina, pero no ejerció efectos manifiestos sobre la formación o eliminación de ODV, que se presenta en cantidades mucho mayores en la circulación sistémica. Por tanto, no parece necesario el ajuste de la dosis de la co-administración de DOBUPAL Retard con cimetidina. La interacción podría ser más acusada en pacientes de edad avanzada o con disfunción hepática, por lo que en estos pacientes está indicada la monitorización clínica en el caso de administración de DOBUPAL Retard con cimetidina. Etanol: En la administración conjunta de DOBUPAL y etanol (0,5 g/kg, una vez al día) a voluntarios sanos no se alteraron los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina, ODV y etanol. La administración de DOBUPAL en régimen de dosis no potenció los efectos psicómotos y psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos sujetos cuando no recibieron venlafaxina. Fármacos que inhiben la isoenzima CYP2D6: Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina es metabolizada por la isoenzima CYP2D6, la isoenzima que es responsable del polimorfismo genético observado en el metabolismo de numerosos antidepresivos. Por tanto, existe la posibilidad de una interacción medicamentosa entre DOBUPAL Retard y los fármacos que inhiben el metabolismo de la CYP2D6. Las interacciones medicamentosas que reduzcan el metabolismo de la venlafaxina a ODV (ver, más arriba, los comentarios sobre la imipramina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las de su metabolito activo. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la venlafaxina en los sujetos en tratamiento concomitante con un inhibidor de la isoenzima CYP2D6 no diferiría de manera sustancial del perfil farmacocinético en los sujetos que reciben metoprolol por la CYP2D6 (ver Metabolismo), por lo que no se precisa ajuste de dosis. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6: Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Este hallazgo ha sido confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos comparando el efecto de la venlafaxina al de la fluoxetina en el metabolismo mediado por el CYP2D6 de dextrometorfano a dextrotramo, y en los estudios de interacción de fármacos en sujetos que reciben venlafaxina e imipramina y venlafaxina y risperidona. CYP1A2: La venlafaxina no inhibe CYP1A2 in vitro. Este hallazgo fue confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos en el que la venlafaxina no inhibió el metabolismo de la cafeína, un sustrato CYP1A2. CYP2C19: La venlafaxina no inhibe el metabolismo de diazepam que es metabolizado parcialmente por CYP2C19. Dado que las principales vías de eliminación de la venlafaxina se encuentran mediadas por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4, no se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores de estas dos potentes isoenzimas. No obstante, no se han estudiado las interacciones derivadas de la administración concomitante de inhibidores de ambas vías metabólicas (CYP2D6 y CYP3A4) y venlafaxina. Otras interacciones: La venlafaxina y la ODV se fijan a las proteínas plasmáticas en un 27% y un 30%, respectivamente. Por tanto, no se prevén interacciones medicamentosas por su fijación a las proteínas. La evaluación in vivo de los pacientes tratados simultáneamente con DOBUPAL y antihipertensivos o hipoglucemiantes en los ensayos clínicos, no aportó pruebas indicativas de incompatibilidad entre la venlafaxina y los antihipertensivos o hipoglucemiantes. Otros antidepresivos: No se dispone de estudios clínicos en los que se evalúan las ventajas del uso combinado de DOBUPAL Retard con otro antidepresivo. Terapia electroconvulsiva (TEC): No se han evaluado los beneficios derivados de la combinación de terapia electroconvulsiva y DOBUPAL Retard. Informes post-comercialización: Se ha informado de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con efectos adversos que incluyen ataques epilépticos, después de la adición de venlafaxina. Se ha informado de aumentos del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial o INR cuando la venlafaxina fue administrada a pacientes que estaban recibiendo una terapia con warfarina. **4.6. Embarazo y lactancia:** Uso durante el embarazo: En un estudio de toxicología en ratas, se administró venlafaxina por vía oral a dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 80 mg/kg/día se observó una fetotoxicidad caracterizada por un retraso del crecimiento que podría deberse a la toxicidad materna causada por esta dosificación. Ninguna de las dosis administradas afectó a la supervivencia y al desarrollo morfológico de los fetos. En otro estudio de toxicología en conejos, se administraron dosis de venlafaxina de 1 a 90 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 90 mg/kg/día apareció una fetotoxicidad caracterizada por un ligero incremento de la resorción y de la pérdida fetal; estos efectos podrían relacionarse con la toxicidad materna. En ninguna especie, sea cual fuere la dosificación, pudieron observarse efectos teratogénicos relacionados con la venlafaxina. No se ha establecido la seguridad de empleo de la venlafaxina en el embarazo humano. No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. Uso durante la lactancia: Se desconoce si la venlafaxina o sus metabolitos son excretados por la leche humana. No obstante, en los estudios preclínicos se comprobó que la venlafaxina y la ODV pasan a la leche materna. DOBUPAL Retard no deberá administrarse durante el embarazo o durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial supere al posible riesgo. Deberá instruirse a las pacientes para que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o si tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que la venlafaxina no afecta la actividad psicómota, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben ser advertidos acerca de manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que se hayan entrenado razonablemente seguros de que el tratamiento no les está afectando negativamente en este sentido. **4.8. Reacciones Adversas:** En los estudios controlados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes asociadas al empleo de DOBUPAL Retard y no observadas con incidencia equivalente entre los pacientes correspondientes tratados con placebo, fueron: afectación de sistema nervioso, incluyendo mareo, sequedad de boca, insomnio, nerviosismo, temblor y somnolencia; afectación gastrointestinal, incluyendo anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos; y eyaculación/orgasmo anormales, sudoración, visión borrosa y astenia. La presentación de muchas de las reacciones adversas comunes se encontró relacionada con la dosis. Por lo general, las reacciones adversas disminuyeron en intensidad y frecuencia con la prosecución del tratamiento. En un total de 3.721 pacientes expuestos a la venlafaxina durante todos los ensayos clínicos efectuados en la pre-comercialización, se comunicaron las reacciones adversas se señalan a continuación. Se han incluido todas las reacciones comunicadas, salvo aquellas en las que la relación con el fármaco era remota. Además, si el término COSTART de una reacción determinada era tan general que no aportaba información, se usó por un término más informativo. Aunque las reacciones comunicadas se produjeron durante el tratamiento con venlafaxina, no fueron necesariamente debidas a ella. Las reacciones se han clasificado por categorías de sistema orgánico y se presentan. Las reacciones adversas frecuentes que se definen como las producidas en una o más ocasiones en como mínimo 1/100 pacientes "las reacciones producidas con una tasa del 3% o más se señalan con (1). Generales - dolor abdominal(1), lesión accidental(1), astenia, dolor lumbar(1), dolor torácico, escalofríos, fiebre, síndrome gripal(1), cefalea(1), infección(1), dolor de cuello, dolor(1), Sistema cardiovascular - hipertensión(1), migraña, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación(1). Sistema digestivo - rexia(1), estreñimiento(1), diarrea(1), dispepsia(1), eructación, flatulencia, aumento del apetito, náuseas(1), vómitos(1). Sangre y sistema linfático - equimosis. Metabólicos y nutricionales - aumento de peso, pérdida de peso. Sistema musculoesquelético - migraña, mialgias. Sistema nervioso - sueños anormales(1), agitación(1), ansiedad(1), confusión, despersonalización, depresión(1), mareo(1), sequedad de boca(1), labilidad emocional, hipertensión(1), hipotensión, insomnio(1), disminución de la libido, nerviosismo(1), parestesias(1), trastorno del sueño, somnolencia(1), pensamiento anormal, temblor(1), poliquiuria, retención urinaria, vértigo. Sistema respiratorio - bronquitis, aumento de tos, disnea, faringitis(1), rinitis(1), sinusitis(1), bostezos. Piel y anexos - erupción cutánea(1), sudoración(1). Órganos sensoriales - visión anormal, anomalía de la acomodación(1), dolor auricular, midriasis, perversión del gusto, tinnitus. Sistema urogenital - eyaculación anormal-hombre(1), anorgasmia-hombre, anorgasmia, dismenorrea(1), impotencia(1), trastorno menstrual, metrorragia, prostatitis, infección del tracto urinario, afectación de la micción, vaginitis. Informes post-comercialización: Desde la introducción en el mercado de DOBUPAL comprimidos orales, se han recibido informes voluntarios de otros efectos adversos asociados temporalmente al uso de los mismos y que pueden no tener relación causal con el uso de DOBUPAL comprimidos orales, incluyéndose entre ellos los siguientes: agranulocitosis, anafilaxis, aplasia, catatonía, anomalias congénitas, incremento de la fosfoquinasa creatina, tromboflebitis de venas profundas, delirium, anomalías EKG (tales como fibrilación atrial, bigeminismo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), necrosis epidérmica síndrome de Stevens-Johnson, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesia tardía), efectos hepáticos (incluyendo elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (CGT), necrosis o insuficiencia hepática e hígado graso), movimientos involuntarios, ictericia de la deshidrogenasa láctica (LDH), efectos como los del síndrome maligno neuroléptico, pancreatitis, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, síndrome de serotoninos y sensaciones eléctricas de choque (en algunos casos, después de la discontinuación de DOBUPAL o reducción de la dosis). Durante todos los ensayos clínicos en la pre-comercialización, el tratamiento con venlafaxina se asoció en algunos pacientes a una elevación de la presión arterial: incrementos medios de la presión arterial diastólica supino de aproximadamente 1 mm Hg, frente a unas disminuciones de aproximadamente 1 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con venlafaxina en todos los estudios de pre-comercialización, se consideró que el 2,2% presentaron unos aumentos de la presión arterial clínicamente significativos, frente a un 0,4% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios con DOBUPAL Retard, estos incrementos de la presión arterial estuvieron relacionados con la dosis. En general, los pacientes tratados con dosis 200 mg/día mostraron incrementos menores, mientras que, en un estudio de dosis seriadas a corto plazo, la dosis máxima (300-375 mg/día) produjo incrementos medios de las presiones arteriales en decúbito supino y diastólica de aproximadamente 4 mm Hg en la semana 4, y de 7 mm Hg, en la semana 6. La presencia de hipertensión tratada o la elevación de la presión arterial en situación basal, no pareció predisponer a los pacientes a incrementos adicionales de la presión arterial durante el tratamiento con venlafaxina. En pacientes tratados con dosis superiores a 200 mg/día pueden ser recomendables controles periódicos de la presión arterial. DOBUPAL Retard no se ha evaluado ni utilizado en una cantidad apreciable de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o de cardiopatía inestable. Estos pacientes fueron excluidos sistemáticamente de todos los estudios clínicos durante los ensayos efectuados con el producto. En un 1% de los pacientes tratados con venlafaxina en todos los estudios de pre-comercialización se observaron anomalías electrocardiográficas clínicamente significativas, frente a un 0,2% en los pacientes tratados con placebo. En ninguno de los grupos se observaron anomalías clínicamente significativas de los intervalos PR o QTc. Durante el tratamiento con venlafaxina, la frecuencia cardíaca media se incrementó aproximadamente en 4 latidos/minuto. Durante todos los ensayos de pre-comercialización, se observó un aumento o pérdida de peso clínicamente significativo en el 1% de los pacientes tratados con venlafaxina. Mientras no hayan sido evaluados sistemáticamente en ensayos clínicos controlados los efectos de la discontinuación de DOBUPAL Retard, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se produjeron tras la reducción de la dosis o tras la suspensión de DOBUPAL Retard reveló que los eventos con una incidencia de como mínimo el 3% con DOBUPAL Retard y de como mínimo el doble de la incidencia observada con el placebo eran los siguientes: mareo, sequedad de boca, insomnio, náuseas, nerviosismo y sudoración. Además, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se produjeron durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de DOBUPAL Retard reveló los siguientes eventos que se produjeron con una incidencia de al menos el 5% y para los que la incidencia de DOBUPAL fue de al menos 2 veces la incidencia del placebo: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, mareos, perturbaciones del sueño y nerviosismo. También se registró un episodio de hiponatremia de diarrea. La experiencia post-comercialización, informó de los siguientes síntomas tras la discontinuación, reducción de dosis o disminución de venlafaxina a diferentes niveles de dosis incluyendo también confusión, parestesias, vértigo y vómitos. Como resultado, con la suspensión del tratamiento con antidepresivos pueden aparecer efectos debido a la privación, por lo que se recomienda reducir gradualmente la dosis de DOBUPAL Retard y controlar al paciente. El período requerido para la discontinuación puede depender de la dosis, duración de la terapia y el paciente. (Véase Posología y método de administración) **4.9. Sobredosisificación:** En los estudios de toxicología animal, los valores de la Dosis Letal 50 (DL50) de la venlafaxina por vía oral fueron equivalentes a veces la dosis máxima recomendada en el hombre. Entre los pacientes tratados con DOBUPAL Retard en los estudios de pre-comercialización, se produjeron dos comunicaciones de sobredosisificación aguda del producto, solo o en combinación con otros fármacos. Un paciente ingirió una combinación de 6 g de DOBUPAL Retard y 2,5 mg de lorazepam; el paciente fue hospitalizado, recibió tratamiento sintomático y se recuperó sin efectos indeseados. El otro paciente tomó 2,85 g de DOBUPAL Retard; este paciente presentó parestesias en los cuatro miembros, pero se recuperó sin secuelas. En el marco de los ensayos clínicos en la pre-comercialización, se dispuso de 14 informes de sobredosisificación aguda de DOBUPAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. La mayoría de los informes se referían a la ingestión de una dosis total de DOBUPAL que no era más que varias veces superior a la dosis terapéutica habitual. En los 3 pacientes que habían ingerido las dosis más altas, se estimó que habían tomado, aproximadamente 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no manifestaron síntomas. En el resto de los pacientes, el síntoma más frecuente fue la somnolencia. En el paciente que tomó 2,75 g de DOBUPAL se observó convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 msec, frente a 405 msec en situación basal. El paciente entró en coma, requiriendo maniobras de resucitación. En los otros 2 pacientes se observó una taquicardia sinusal de grado leve. En la experiencia post-comercialización, en caso de sobredosis de DOBUPAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de consciencia (oscilando desde la somnolencia al coma) y convulsiones. Estos eventos fueron raros y, por lo común, se resolvieron espontáneamente. En la experiencia post-comercialización, informado de la muerte de pacientes que habían tomado sobredosis de DOBUPAL, fundamentalmente cuando se tomó en combinación con alcohol y/o otros fármacos. Tratamiento de la sobredosisificación: Debe asegurarse una permeabilidad suficiente de las vías respiratorias, oxigenación y ventilación. Se recomienda la monitorización del ritmo cardíaco y de los signos vitales, y el uso de medidas de soporte general y sintomáticas. Debería considerarse la conveniencia de administrar carbón activado, provocar el vómito y proceder a lavado gástrico. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. La venlafaxina y la ODV no se consideran dializables, puesto que el aclaramiento por hemodialisis de ambas sustancias es bajo. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1. Relación con otros medicamentos:** Celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa. **5.2. Incompatibilidades:** No se conocen. **5.3. Período de validez:** Dos años. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Las cápsulas van envasadas en blisters. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulas. **5.6. Instrucciones de uso/manipulación:** Las cápsulas de DOBUPAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. **5.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización:** RALL PRODESFARMA, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA. **6. Presentación y PVP:** DOBUPAL Retard 75 mg 30 Cápsulas: 6.884 PVP.IVA4%. DOBUPAL Retard 150 mg 30 Cápsulas: 11.332 PVP.IVA4%. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. Texto revisado: Diciembre 1999.

**Bibliografía:** 1 : Arifulla Khan, MD et al. The use of venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: A dose-response study. Journal of Clinical Psychopharmacology. Vol. 18 No.1. 2 : Lynn A.Cunningham, M.D. venlafaxine XR 200 study group. Once-daily venlafaxine extended-release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with Major Depression. Annals of Clinical Psychiatry. Vol.9 No.3. 1, 1997. 3 : John P. Feighner, MD. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. J Clin Psychiatry. 55(9) Suppl. PL 1998. 4 : M. J. Cummings, et al. Venlafaxine extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Therapeutics, Vol 21, No.2, 1, 1999.