

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 8  
Número 3  
ABRIL  
2001

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 147 **Alteraciones psicopatológicas de los alcohólicos durante la supresión y la abstinencia temprana**  
*T. Wetterling, et al.*
- 155 **Tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia crónica con risperidona: un estudio con concentraciones plasmáticas**  
*M.C. Mauri, et al.*
- 164 **Síntomas depresivos medidos por la CDI en una población de niños del norte de Italia**  
*A. Frigerio, et al.*
- 170 **Asociaciones del trastorno disocial anterior con los trastornos de la personalidad en pacientes psiquiátricos "no psicóticos" hospitalizados**  
*J.H. Dowson, et al.*
- 181 **Factores familiares que influyen en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos por niños y adolescentes**  
*A. Pélissolo, et al.*
- COMUNICACIONES BREVES
- 189 **Papel modulador del dolor de la melatonina en los trastornos de la conducta alimentaria**  
*H. Papezová, et al.*
- 194 **Perseveración verbal después de TEC unilateral derecha**  
*G. Alder, et al.*
- 198 **Malos tratos sexuales en la infancia. Evaluación de una terapia de grupo de dos años en mujeres adultas**  
*G. Lundqvist, et al.*

saned  
SANIDAD EDICIONES



En esquizofrenia

**Seroquel**

quetiapina

# Atípico por su alta eficacia sin los efectos adversos típicos

## UN NUEVO CONCEPTO DE ANTIPSICÓTICO DE PRIMERA LÍNEA

- Tan eficaz como haloperidol frente a síntomas positivos<sup>1,2</sup>
- Eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos<sup>2,3,4</sup>
- Mejora la función cognitiva<sup>5,6,7</sup>
- Incidencia de efectos extrapiramidales igual a placebo incluso a altas dosis<sup>8</sup>
- No requiere controles hematológicos<sup>9</sup>
- No aumenta los niveles de prolactina respecto a placebo mínima incidencia de disfunción sexual<sup>9-11</sup>
- Mínimo aumento de peso<sup>7,12</sup>

## UNA MIRADA QUE SE ABRE AL MUNDO

Los trastornos neurológicos y psiquiátricos constituyen una inmensa carga física, emocional y financiera para los enfermos, sus familias y la sociedad en general. Cada año, millones de personas sufren de enfermedades invalidantes, tales como la esquizofrenia, la depresión, la migraña y el accidente cerebrovascular agudo. La depresión es más común de lo que creemos, y afecta a unos 80 millones de personas en todo el mundo. A lo largo de su vida, aproximadamente una de cada cien personas sufrirá de esquizofrenia, pero muchas más se verán afectadas de forma indirecta. El 12% de la población sufre de migrañas tan severas que las crisis impactan de forma significativa en su calidad de vida. El accidente cerebrovascular agudo es la tercera causa más frecuente de muerte. En AstraZeneca queremos buscar soluciones a estas enfermedades invalidantes. Nuestra inversión en investigación se dirige a desarrollar productos con menos efectos adversos. Productos que no sólo traten la enfermedad, sino que prevengan la progresión de la misma. Nuestro objetivo está claro. Desarrollar nuevos métodos para ayudar a los pacientes de todo el mundo con enfermedades del Sistema Nervioso Central, minimizando los efectos adversos. Tal vez nunca lo consigamos, pero

**AstraZeneca** 

TRABAJANDO JUNTOS POR EL VALOR DE LA INNOVACIÓN

## BIBLIOGRAFÍA:

(1) Emsley RA, et al. A comparison of the effects of quetiapine (Seroquel) and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol* 2000; 15(3):121-131. (2) Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B. A multicenter, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol. Med.* 2000; 30:95-106. (3) Small JG et al. Seroquel study group. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high and low dose double-blind comparison with placebo. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1997; 54:549-557. (4) Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta. Psychiatr. Scand* 1997; 96:265-273. (5) Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998; 33:151-155. (6) Velligan DJ, Miller AL. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60 (suppl 23):25-28. (7) Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with quetiapine or haloperidol. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000; In press. (8) Arvanitis LA, Miller BG. Seroquel trial study group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol. Psychiatry* 1997; 42:233-246. (9) Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2000; 1(4): 783-801. (10) Hamner MB et al. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636). *Psychopharmacol. Bull.* 1996; 32:107-110. (11) Meats P. Quetiapine (Seroquel): an effective and well tolerated atypical antipsychotic. *Int. J. Psychiatry Clin. Prac.* 1997; 1:231-239. (12) Rak IW et al. Weight changes in patients treated with Seroquel (quetiapine). *Schizophr Res.* 2000; 41 (1):B83.

## FICHA TÉCNICA:

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** SEROQUEL\*25, SEROQUEL\*100, SEROQUEL\*200. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido de SEROQUEL 25 mg contiene 25 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina), cada comprimido de SEROQUEL 100 mg contiene 100 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina), y cada comprimido de SEROQUEL 200 mg contiene 200 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina). **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos. Los comprimidos de SEROQUEL\*25 son de color melocotón, los de SEROQUEL\*100 son amarillos y los de SEROQUEL\*200 son blancos. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la esquizofrenia. **Posología y forma de administración:** SEROQUEL se administrará dos veces al día, con o sin alimentos.

**Adultos:** La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de terapia es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día. **Geriatría:** Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL deberá emplearse con precaución en geriatría, especialmente durante el período inicial de tratamiento. La tasa de titulación de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes. **Pediatría y adolescencia:** La seguridad y eficacia de SEROQUEL no se han evaluado en niños y adolescentes.

**Alteración renal:** No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal. **Alteración hepática:** Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, SEROQUEL se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el período inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente individual. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**Cardiovascular:** SEROQUEL será empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. **Convulsiones:** En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con SEROQUEL o con placebo; no obstante, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo. **Síntomas extrapiramidales:** En ensayos clínicos controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la de placebo dentro del rango de dosis terapéutico recomendado. **Discinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con SEROQUEL. **Síndrome neuroléptico maligno:** El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento antipsicótico. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con SEROQUEL y se administrará el tratamiento médico apropiado. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Teniendo en cuenta los efectos principales de Quetiapina sobre el sistema nervioso central, SEROQUEL será empleado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de Quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de Quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP 3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en la AUC de Quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de Quetiapina con inhibidores de CYP 3A4. Tampoco está recomendado tomar Quetiapina con zumo de pomelo. La co-administración de SEROQUEL y fenitoína (inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de Quetiapina en aproximadamente el 450%; por lo tanto, se pueden requerir dosis mayores de SEROQUEL para mantener el control de los síntomas psicóticos en pacientes a los que se co-administra estos dos fármacos u otros inductores del enzima hepático (por ejemplo carbamazepina, barbitúricos, rifampicina). La dosis de SEROQUEL puede requerir ser reducida si se retira fenitoína y se reemplaza por un no-inductor (por ejemplo, valproato sódico). La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6). La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol; sin embargo, el uso concomitante de SEROQUEL y tiordazina provocó aumentos en el aclaramiento de Quetiapina de aproximadamente el 70%. La farmacocinética de Quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró con la administración de SEROQUEL. No se han realizado estudios formales de interacción con fármacos cardiovasculares comúnmente utilizados. **Embarazo y lactancia:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Quetiapina durante el embarazo humano.

 **Seroquel**  
quetiapina

Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, SEROQUEL solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado en el que Quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en período de lactancia que eviten

dicha lactancia durante el tratamiento con SEROQUEL. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, Quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental; por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

**Reacciones adversas:** El tratamiento con SEROQUEL puede asociarse a astenia leve, sequedad de boca, rinitis, dispepsia o estreñimiento. Se puede producir somnolencia leve, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento, la cual generalmente se resuelve con la administración continuada de SEROQUEL. Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL se puede asociar también con un aumento de peso limitado, predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa adrenérgica, Quetiapina puede inducir comúnmente hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Han existido informes ocasionales de convulsiones en pacientes tratados con SEROQUEL, aunque la frecuencia no fue superior a la observada en los que se administró placebo en ensayos clínicos controlados (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como con otros agentes antipsicóticos, se han comunicado raramente casos de posible síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con SEROQUEL (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como con otros antipsicóticos, se han observado en pacientes tratados con SEROQUEL leucopenia y/o neutropenia. No se comunicaron casos de neutropenia grave persistente o agranulocitosis en los ensayos clínicos controlados con SEROQUEL. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión de la terapia con SEROQUEL se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia incluyen un recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos y un historial de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos. Ocasionalmente, se ha observado eosinofilia. En algunos pacientes tratados con SEROQUEL, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de GGT, los cuales fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con este fármaco. Se han observado durante el tratamiento con SEROQUEL ligeras elevaciones en los niveles de triglicéridos séricos en períodos de no ayuno y de colesterol total. El tratamiento con SEROQUEL se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T<sub>4</sub> total y T<sub>4</sub> libre. La reducción en T<sub>4</sub> total y libre fue máxima en el plazo de las primeras 2 a 4 semanas del tratamiento con Quetiapina, sin una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con Quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración de tal tratamiento. Los niveles de globulina ligadora de tiroxina (TBG) se modificaron y, generalmente, no se observó un aumento recíproco de tiroxina ("hormona estimulante de la tiroides", TSH). No existen indicios de que SEROQUEL pueda causar hipotiroidismo de importancia clínica. Las incidencias de las posibles reacciones adversas citadas anteriormente, observadas como reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados de Fase I/II con SEROQUEL se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Muy habitual (>10%)	Nervioso: Somnolencia
Habitual (1% al 10%)	<b>General:</b> Astenia <b>Cardiovascular:</b> Hipotensión postural, hipotensión, taquicardia <b>Digestivo:</b> Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia <b>Hémico y linfático:</b> Leucopenia <b>Metabólico y nutricional:</b> Aumento de ALT (SGPT), aumento de AST (SGOT), aumento de peso <b>Nervioso:</b> Mareo <b>Respiratorio:</b> Rinitis
No habitual (0,1% al 1%)	<b>Cardiovascular:</b> Síncope <b>Digestivo:</b> Aumento de GGT <b>Metabólico y nutricional:</b> Hipercolesteremia, hiperlipidemia <b>Hémico y linfático:</b> Eosinofilia <b>Nervioso:</b> Convulsiones
Rara (0,01% al 0,1%)	<b>General:</b> Síndrome neuroléptico maligno <b>Digestivo:</b> Ictericia <b>Nervioso:</b> Crisis de gran mal

## Muy rara

**Sobredosificación:** La experiencia obtenida en ensayos clínicos con SEROQUEL en sobredosificación es limitada. Se han tomado dosis estimadas de Quetiapina de hasta 20 g, sin consecuencias fatales. Los pacientes se recuperaron sin secuelas. En general, los signos y síntomas comunicados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico para Quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosificación, se deberá considerar el lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto a un laxante. Se deberá mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.

**DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No procede. **Instrucciones de uso/manipulación:** Ningún requisito especial. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Especialidad de aportación reducida (Cicero). **PRESENTACION Y PRECIOS:** Los comprimidos de SEROQUEL se acondicionan en blisters de PVC/aluminio, dispuestos en cartones. Los formatos que se comercializan en España son: - SEROQUEL 25: Envase conteniendo 6 comprimidos (PVP IVA4- 831 Pts. M.R.). - SEROQUEL 100: Envase conteniendo 60 comprimidos (PVP IVA4- 15.951 Pts. M.R.). - SEROQUEL 200: Envase conteniendo 60 comprimidos (PVP IVA4- 23.051 Pts. M.E.). **NUMERO DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION:** SEROQUEL 25, comprimidos de 25 mg: 63.054. SEROQUEL 100, comprimidos de 100 mg: 63.055. SEROQUEL 200, comprimidos de 200 mg: 63.056. **FECHA DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION:** Abril 2000. Para más información, consultar la ficha técnica completa. **TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION:** ZENECA Farma, S.A. La Relva, s/n. Porriño (Pontevedra). Marzo 2000. ser911.v1.4. \*Marca Registrada.

# 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, Psyc INFO, Psyc L/T, Research Alert, 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 (Hamamatsu), B. Fallisord (Paris).

## Consejo Editorial

Arango, Celso, *Madrid, Spain*

Bellivier, Franck, *Créteil, France*

Bertsch, Gilles, *Geneva, Switzerland*

Biver, Françoise, *Brussels, Belgium*

Bolton, Patrick, *Cambridge, UK*

Craddock, Nick, *Birmingham, UK*

Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*

D'Amato, Thierry, *Lyon, France*

Deuschle Michael, *Mannheim,*

*Germany*

Dollfus, Sonia, *Caen, France*

Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*

Falkai, Peter, *Bonn, Germany*

Frangou, Sophia, *London, UK*

Franke, Petta, *Bonn, Germany*

Galderisi, Silvana, *Napoli, Italy*

Gillberg, Christopher, *Gothenburg,*

*Sweden*

Gonzales-Pinto, Ana, *Vitoria, Spain*

Gorwood, Philip, *Colombes, France*

Gustavsson, Petter, *Stockholm, Sweden*

Heilig, Markus, *Huddinge, Sweden*

Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*

Heun, Reinhard, *Bonn, Germany*

Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove,*

*Czech Republic*

Huron, Caroline, *Paris, France*

Krebs, Marie-Odile, *Paris, France*

Kugener, Thomas, *Innsbruck, Austria*

Licht, Ramus Wentzer, *Risskov,*

*Denmark*

Liéb, Roselind, *Munich, Germany*

Mallet, Luc, *Paris, France*

Martinor, Jean-Luc, *Orsay, France*

McGuire, Philip, *London, UK*

Mico, Juan Antonio, *Cadiz, Spain*

Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*

Monteleone, Palmerio, *Napoli, Italy*

Motlova, Lucie, *Prague, Czech*

*Republic*

Nyberg, Svante, *Stockholm, Sweden*

O'Callaghan, Eadhard, *Dublin, Ireland*

O'Keane, Veronica, *Dublin, Ireland*

Papezova, Hana, *Prague, Czech*

*Republic*

Pélissolo, Antoine, *Paris, France*

Percudani, Mauro, *Londo, UK*

Perreti, Charles Siegfried, *Reims,*

*France*

Pilowsky, Lyn, *London, UK*

Pitchot, William, *Bertrix, Belgium*

Prince, Martin, *London, UK*

Runeson, Bo, *Stockholm, Sweden*

Sahakian, Barbara, *Cambridge, UK*

Schmidt, Ulrike, *London, UK*

Schütz, Christian, *Munich, Germany*

Schwarz, Marcus, *Munich, Germany*

Souery, Daniel, *Brussels, Belgium*

Suvisaari, Jaana, *Helsinki, Finland*

Van Os, Jim, *Maastricht, The*

*Netherlands*

Verdoux, Hélène, *Bordeaux, France*

Yazgan, *Istanbul, Turkey*

## Association of European Psychiatrists

**President:** N. Sartorius (Geneva); **Past President:** J. Angst (Zürich); **President Elect:** G. Sedvall (Stockholm); **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 **Editions Scientifiques Elsevier**, 23 rue Linois, 75724 París, 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.º-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: Artcomp, 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 2001. 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 

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional





<http://www.medynet.com>

## El portal médico **LIDER** en Internet

### **LIDER en usuarios**

54.535 (30 septiembre 2000).

### **LIDER en consultas**

1.048.769 (Control OJD septiembre 2000).

### **LIDER en contenidos**

Más de 53 páginas webs de diversas Sociedades Médico-Científicas y otras entidades.

### **LIDER en información**

**EL MEDICO INTERACTIVO** DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD.

404.605 consultas (Control OJD septiembre 2000).

### **LIDER en servicios**

Simulador de pacientes, Videoconferencias y Videosimposios, Aula Acreditada, Buscador propio de recursos nacionales sanitarios en Internet.

### **LIDER en tecnología**

RDSI, Fibra Óptica, ADSL, Telefonía Móvil, Correo Electrónico protegido.

**MEDYNET, UNA REALIDAD AL SERVICIO  
DEL MÉDICO PROFESIONAL.**



*Grupo*  
**saned**

Casp, 172 - 4º A • 08013 **Barcelona** • Telf.: 93 247 24 11 • Fax: 93 265 52 24 • E-mail: sanedb@medynet.com  
Capitán Haya, 60 • 28020 **Madrid** • Telf.: 91 749 95 04 • Fax: 91 749 95 05 • E-mail: medynet@medynet.com

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Alteraciones psicopatológicas de los alcohólicos durante la supresión y la abstinencia temprana**  
*T. Wetterling, K. Junghanns* ..... 147
- Tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia crónica con risperidona: un estudio con concentraciones plasmáticas**  
*M.C. Mauri, V. Laini, L. Boscati, R. Rudelli, V. Salvi, R. Orlandi, P. Papa* ..... 155
- Síntomas depresivos medidos por la CDI en una población de niños del norte de Italia**  
*A. Frigerio, S. Pesenti, M. Molteni, J. Snider, M. Battaglia* ..... 164
- Asociaciones del trastorno disocial anterior con los trastornos de la personalidad en pacientes psiquiátricos "no psicóticos" hospitalizados**  
*J.H. Dowson, S. Sussams, A.T. Grounds, J.C. Taylor* ..... 170
- Factores familiares que influyen en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos por niños y adolescentes**  
*A. Pélissolo, D. Gourion, C. Notides, M. Boulevar, J.P. Lépine, M.C. Mouren-Siméoni* ..... 181
- COMUNICACIONES BREVES
- Papel modulador del dolor de la melatonina en los trastornos de la conducta alimentaria**  
*H. Papezová, A. Yamamotová, J. Nedvíková* ..... 189
- Perseveración verbal después de TEC unilateral derecha**  
*G. Alder, C. Achenbanch* ..... 194
- Malos tratos sexuales en la infancia. Evaluación de una terapia de grupo de dos años en mujeres adultas**  
*G. Lundqvist, A. Öjehagen* ..... 198

Investigación y Experiencia  
aportan el conocimiento.

**ADOFEN**<sup>®</sup>  
COMPRIMIDOS  fluoxetina

Trabajamos para el bienestar  
en el tratamiento de la depresión.



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 dimelicosa. Adofen 20 mg solución: Cada 5 ml contienen fluoxetina (D.C.I.) (clorhidrato) 20 mg. Excipientes: sacarosa, aproximadamente 3 g. ácido benzoico, glicerol, saponizante de menta y agua purificada. Adofen 20 mg comprimidos: cada comprimido 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 80 mg/día. Como sucede con otros antidepresivos, para que se alcance el efecto antidepresivo total, puede necesitarse un tiempo de 4 ó 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 la remisión es idéntica a la que se necesita para mantener la eutimia. **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 ó 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 80 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<sup>®</sup> se administra por vía oral. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a fluoxetina. Fluoxetina no deberá administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), ni tampoco durante los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Debido a que fluoxetina y su principal metabolito tiene 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



mania/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 litio. Puede haber tanto aumento como disminución de los niveles de litio cuando se utiliza conjuntamente con fluoxetina. Se han comunicado casos de toxicidad por litio. Se deben vigilar los niveles de litio cuando ambos medicamentos se administren 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 II D6 (flecainida, encainida, vinblastina, carbamacepina 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 utilizado 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 hipertiroidismo, aumento del tiempo de hemorragias, síndrome cerebral agudo y convulsiones. Ver también apartado: 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, hipomanía 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 1.800 mg de fluoxetina en combinación con una cantidad no determinada de meprobolita. Las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y meprobolita fueron de 4,57 mg/l y 4,18 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 norfluoxetina, 1,80 mg/l de temazepam. **Tratamiento:** Se recomienda tratamiento sintomático y se apoyo. El empleo de carbón activado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico y debería ser considerado en el tratamiento de la sobredosis. Las convulsiones inducidas por fluoxetina que no se resuelvan 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 ingieran 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.: 2.096 ptas. P.V.P.IVA-4: 2.180 ptas. Adofen 20 mg comprimidos: Envase con 28 comprimidos para uso oral (801118) P.V.P.: 4.133 ptas. P.V.P.IVA-4: 4.298 ptas. Adofen 20 mg solución: Envase con 70 ml para uso oral (687400) P.V.P.: 2.024 ptas. P.V.P.IVA-4: 2.105 ptas. Adofen 20 mg solución: Envase con 140 ml para uso oral (687392) P.V.P.: 3.674 ptas. P.V.P.IVA-4: 3.821 ptas. Adofen 20 mg comprimidos: Envase con 14 comprimidos para uso oral (934604) P.V.P.: 2.096 ptas. P.V.P.IVA-4: 2.180 ptas. Adofen 20 mg comprimidos: Envase con 28 comprimidos para uso oral (934612) P.V.P.: 4.133 ptas. P.V.P.IVA-4: 4.298 ptas. Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños. Con receta médica.



GRUPO FERRER

### ORIGINAL ARTICLES

**Psychopathology of alcoholics during withdrawal and early abstinence**

*T. Wetterling, K. Junghanns* ..... 147

**Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels**

*M.C. Mauri, V. Laini, L. Boscati, R. Rudelli, V. Salvi, R. Orlandi, P. Papa* ..... 155

**Depressive symptoms as measured by the CDI in a population of northern Italian children**

*A. Frigerio, S. Pesenti, M. Molteni, J. Snider, M. Battaglia* ..... 164

**Associations of past conduct disorder with personality disorders in "non psychotic" psychiatric in patients**

*J.H. Dowson, S. Sussams, A.T. Grounds, J.C. Taylor* ..... 170

**Familial factors influencing the consumption of anxiolytic and hypnotics by children and adolescents**

*A. Pélassolo, D. Gourion, C. Notides, M. Boulevar, J.P. Lépine, M.C. Mouren-Siméoni* ..... 181

### SHORT COMMUNICATION

**Pain modulation role of melatonin in eating disorders**

*H. Papezová, A. Yamamotová, J. Nedvíková* ..... 189

**Verbal perseveration after right-unilateral ECT**

*G. Alder, C. Achenbach* ..... 194

**A childhood sexual abuse. An evaluation of a two-year group therapy in adult women**

*G. Lundqvist, A. Öjehagen* ..... 198



# ANTE LA DEPRESIÓN



# Dobupal venlafaxina Retard 150 mg

EL TRATAMIENTO DE PRIMERA  
LÍNEA DE LA DEPRESIÓN (1)

**EN PSIQUIATRIA**



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

**COMODIDAD  
POSOLÓGICA**

1 toma al día

## UN TRATAMIENTO DE PRIMERA PARA ESTAR DE PRIMERA



 **Almirall Prodesfarma**

**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 todos 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 más, 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 años 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 los 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 periodo 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 poco 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, mioclonía, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareo, hipertermia con características que semejaban un síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. En el tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SRSA) se han comunicado: síndrome, rigidez, mioclonía, 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 semejaban 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 de 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 periodo 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 Retard están basadas en consideraciones con IMAOs irreversibles. El tiempo requerido entre la discontinuación de un IMAO reversible, moclobemida, y el inicio de la terapia con DOBUPAL Retard puede ser menor de 14 días. Sin embargo, dado el riesgo de reacciones adversas descritas antes para los IMAOs, debe asegurarse un periodo de descanso cuando se cambia a un paciente de moclobemida a DOBUPAL. En la consideración de un adecuado periodo de descanso deben tenerse en cuenta las propiedades farmacológicas de la moclobemida 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 fenómenos 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 vidas 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 SRSA, 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 llevada a cabo en la pre-comercialización, se comunicaron convulsiones en el 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 signos de 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 prescripciones de DOBUPAL Retard deben hacerse por la mínima cantidad de cápsulas compatible con el tratamiento adecuado del paciente, para reducir la posibilidad de una sobredosificación. **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 del 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 este 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 modificó 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-hidroxlación, mediada por el sistema CYP2D6, de la imipramina o de su metabolito activo, desimipramina, 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-hidroxlación de imipramina. 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 establecidas sin cambio (75 mg dos veces al día) a 24 sujetos sanos disminuyó el aclaramiento de la dosis oral total (C1F) 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 Cmax de haloperidol aumentó un 88% cuando se coadministró con venlafaxina, pero el tiempo de vida media de eliminación de haloperidol (112) 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 dosis en 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 estable 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 a su metabolito activo, ODV, por la 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 sean malos metabolizadores 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 dextroanfano, 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 retrospectiva 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 incrementos del tiempo de protrombina, del tiempo de trombolastina 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 teratología 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 teratología en conejos, se administraron dosis de venlafaxina de hasta 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 correlacionarse 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 encuentren 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 o 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 que 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 sustituyó 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(1), 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 - anorexia(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 - artalgias, migrañas. Sistema nervioso - sueños anormales(1), agitación(1), amnesia, ansiedad(1), confusión, despersonalización, depresión(1), mareo(1), sequedad de boca(1), labilidad emocional, hipertonia(1), hipostesia, insomnio(1), disminución de la libido, nerviosismo(1), parestesias(1), trastorno del sueño, somnolencia(1), pensamiento anormal, temblor(1), polaquiniuria, retención urinaria, vértigo. Sistema respiratorio - bronquitis, aumento de tos, disnea, faringitis(1), rinitis(1), sinusitis(1), bostezos. Piel y anexos - prurito, erupción cutánea(1), sudoración(1). Organos sensoriales - visión anormal, anomalía de la acomodación(1), dolor auricular, midriasis, perversión del gusto, tinnitus. Sistema urogenital - eyaculación anormal-hombre(1), anorgasmia-hombre, anorgasmia-mujer, 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, incluyendo entre ellos los siguientes: agranulocitosis, anafilaxis, anemia plástica, catatonía, anomalías congénitas, incremento de la fosfoquinasa cretona, 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, incremento de la deshidrogenasa láctica (LDH), efectos como los del síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, síndrome de serotonina 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 en 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, 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 ensayos 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, QRS 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 clinicamente significativo en menos del 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 producen durante 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 producen durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de DOBUPAL Retard reveló los 6 eventos siguientes 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 hipomaníaco y 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 es sabido, 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 periodo requerido para la discontinuación puede depender de la dosis, duración de la terapia y el paciente. (Véase Posología y método de administración) **4.9. Sobredosificación:** En los estudios de toxicología animal, los valores de la Dosis Letal 50 (DL50) de la venlafaxina por vía oral fueron equivalentes a 45-90 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 sobredosificación 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 aquejó 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 sobredosificación 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 observaron dos convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 mseg, frente a 405 mseg 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, se ha 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 sobredosificación: 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 o proceder a lavado gástrico. No se conocen antídotos 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 de excipientes:** Celulosa microcristalina/ET celulosa/Hidroxiopropil metilcelulosa **5.2. Incompatibilidades:** No se conocen **5.3. Periodo 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 blísters. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blísters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blísters 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 de la autorización de comercialización:** ALLM-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. for the venlafaxine XR 208 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. 1997. 3 : John P. Feighner, MD. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 55:9 (suppl. A) September 1994. 4 : Enayoun TB, et al. Comparison of 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, 1999.