

# Citas fuera de agenda en Pediatría de Atención Primaria: Análisis de las consultas "urgentes"

M<sup>a</sup> Inmaculada Torre Rodríguez

Licenciada en Medicina y Cirugía, especialistas en Pediatría y áreas específicas. Centro de Saúde de Xinzo de Limia, Ourense

Ana M<sup>a</sup> Martínez Nogueiras

Licenciada en Medicina y Cirugía, especialistas en Pediatría y áreas específicas. Centro de Saúde de Xinzo de Limia, Ourense

Matilde Gutiérrez Novoa

Licenciada en Medicina y Cirugía, médico de familia. Centro de Saúde de Xinzo de Limia, Ourense

Cad Aten Primaria  
Ano 2009  
Volume 16  
Páx. 16-19

Admitido para publicación en outubro de 2008

## PALABRAS CLAVE

Urgencias pediátricas. Atención primaria de salud. Pacientes sin cita

## RESUMEN

**Objetivos:** Conocer las características de citas fuera de agenda (CFA) en una consulta pediátrica de un núcleo rural gallego y su comarca.

**Diseño:** Estudio descriptivo, observacional y prospectivo.

**Participantes:** 320 niños que acuden sin cita previa, recogidos de forma consecutiva de las 2535 consultas atendidas entre el 29 de Enero y el 11 de Abril de 2008.

**Mediciones principales:** Se recogieron: filiación, motivo de consulta, por qué sin cita, quién era el acompañante y su situación laboral, diagnóstico final, tratamiento, clasificación de dicha consulta por el pediatra....

**Resultados:** Porcentaje de CFA del 12,6% de todas las consultas (IC 95%:11,3-13,9). En un 84,1% de los casos (IC 95%:80,1-88,1) fueron demandadas como urgencias, considerándose como subjetivas un 65% (IC 95%: 59,8-70,2). La razón más habitual para no pedir cita fue "que no podían esperar" (59,7%; IC 95%: 54,3-65,1). El 85,6% (IC 95%: 81,8-89,5) de CFA fueron niños de Xinzo de Limia (mayor accesibilidad) frente al 14,4% (IC 95%: 10,5-18,2) de los niños de la comarca. El acompañante más habitual fue la madre (85,3%; IC 95%: 81,4-89,2), que con mayor frecuencia no trabajaba fuera de casa (55,6%; IC 95%: 50,2-61,1) y esto se relacionó

significativamente con la subjetividad de la consulta realizada ( $p=0,002$ ).

**Conclusiones:** Encontramos porcentajes similares a los de otros autores de centros urbanos. La mayor accesibilidad (Xinzo frente a su comarca), la relación urgencia subjetiva- madre no trabajadora y la necesidad que tiene la población de respuesta inmediata ante cualquier demanda, destacan en este estudio.

## INTRODUCCIÓN

La atención a los pacientes que realizan consultas fuera de agenda, sin petición previa de cita, es percibida por el pediatra como una circunstancia perturbadora del ritmo de trabajo de la consulta, planteando problemas importantes de organización. Esto se agrava sobre todo porque se considera que, la mayoría de las veces, estas demandas son injustificadas. En la Atención Primaria de Salud es fundamental conocer la utilización de los recursos disponibles con el fin de planificar y evaluar las prestaciones ofertadas a la población<sup>6</sup>. Estas circunstancias nos hicieron plantear el estudio de las citas fuera de agenda (CFA) en nuestro medio: una consulta de pediatría de un núcleo rural y su comarca, en la Galicia interior. Nuestros objetivos fueron, en primer lugar, determinar el porcentaje de CFA, para compararlo con los escasos estudios pediátricos a cerca del tema<sup>1,2,5</sup>; y en segundo lugar, analizar las características de dichas citas, determinando factores asociados, con el fin de establecer posibles medidas correctoras.

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y prospectivo.

El estudio se lleva a cabo en el Centro de Salud de Xinzo de Limia (Ourense) que atiende las consultas pediátricas de esta población de 10.000 habitantes y su comarca (diez ayuntamientos más). La población menor de 15 años es de 1784 niños (1242 de Xinzo de Limia y el resto, de esos otros ayuntamientos). Somos dos pediatras y una

## CORRESPONDENCIA:

M<sup>a</sup> Inmaculada Torre Rodríguez

Centro de Saude de Xinzo de Limia, Rúa Ladeira S/N

2630 Xinzo de Limia (Ourense)

Inmaculada.Torre.Rodriguez@sergas.es • inmactorre@hotmail.com

enfermera de pediatría, en horario de 8 a 15 horas para consultas programadas (control del niño sano) y consultas a demanda.

Se define una cita fuera de agenda (CFA) como la de aquel niño cuyos padres reclaman atención inmediata y sin demora por el pediatra para ese mismo día y sin petición previa de hora; esto incluye tanto las consultas "urgentes" (presencia física requiriendo visita inmediata) como las consultas telefónicas, las que se realizan por otro niño distinto del citado (ejemplo: hermanos), las derivadas de la consulta de enfermería y cualquier otro tipo que suponga interrumpir la agenda prevista<sup>1</sup>. Respecto a las urgencias, las clasificaremos en subjetivas (considerada urgencia por el paciente y no por el pediatra), objetivas (el pediatra considera que merece atención inmediata) y emergencia médica (aquella en que peligra de forma grave la salud o la vida del paciente)<sup>8</sup>.

Las variables recogidas fueron los datos de filiación, el día de semana y la hora de atención, el tiempo que tarda en ser atendido, por quién es acompañado, situación laboral del acompañante, el tipo de consulta, razón por la que no tiene cita previa, el motivo médico de consulta, tiempo de evolución, diagnóstico final, valoración por el pediatra de esa consulta y actitud ante la misma (prescripción, derivación al hospital...).

La atención a las CFA se organizó de la siguiente forma: el personal administrativo recibe al paciente, lo filia y pregunta el motivo de consulta; consigue la historia clínica del archivo y acompaña al niño a la sala de espera. Informa al personal sanitario que evalúa el grado de urgencia y decide el momento en que debe ser atendido. Si el pediatra es abordado directamente (resultados, recetas, teléfono...) se le envía a la administración para seguir el procedimiento anteriormente relatado. Se registra cualquier episodio en la historia clínica.

El tamaño de la muestra para una prevalencia de 0,5 (máxima indeterminación), un error de 0,05 y una precisión de 0,05, debía ser de al menos de 320 pacientes. Se recogieron las 320 CFA de forma consecutiva en el periodo comprendido entre de 29 de Enero y el 11 de Abril de 2008. El análisis estadístico se realizó con estimación de la media, desviación estándar, proporciones e intervalo de confianza (IC) al 95% (estadística descriptiva); el análisis bivalente con t de Student Fisher y prueba de X<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

De las 2535 consultas pediátricas de este periodo, 320 fueron CFA, lo que supone un 12,6% de toda la actividad asistencial (IC 95%:11,3-13,9). Un 85,6% de las CFA fueron niños de Xinzo (IC 95%:81,8-89,5) frente al 14,4% de la comarca. Se analizó la relación CFA de la comarca/CFA totales versus consultas de la comarca/consultas totales; se contrastó la hipótesis nula de igualdad entre ambas proporciones, obteniéndose un valor del estadístico de 3,2625 ( $p=0,001$ ) con lo que podemos concluir que se rechaza dicha hipó-

tesis nula. Esto es, las proporciones no son iguales y se concluye que se producen significativamente más consultas sin cita entre los pacientes de la cabecera de comarca, Xinzo, que entre los pacientes de los otros pueblos de la misma.

Más de la mitad (53,2%; IC 95%:48,2-58,2) de los pacientes eran menores de 5 años. El motivo de consulta más frecuente fue la fiebre (23,8%; IC 95%:19,1-28,4), siendo la patología ORL (infección respiratoria alta, amigdalitis y otitis media aguda) el diagnóstico final más común (33,8%, IC 95%: 28,6-38,9) (Tabla 2).

TABLA 1

Análisis descriptivo de variables

VARIABLE	VALOR	NUMERO	%	IC 95%	
				Lim Inferior	Lim Superior
Médico	Xinzo	274	85,6%	81,8%	89,5%
	comarca	46	14,4%	10,5%	18,2%
Acompañante	madre	273	85,3%	81,4%	89,2%
	padre	30	9,4%	6,2%	12,6%
	cuidador	17	5,3%	2,9%	7,8%
Situación laboral acompañante	activo	157	49,1%	43,6%	54,5%
	casa	152	47,5%	42,0%	53,0%
	paro	7	2,2%	0,6%	3,8%
	jubilación	4	1,3%	0,0%	2,5%
Tipo de consulta	urgente	269	84,1%	80,1%	88,1%
	telefónica	23	7,2%	4,4%	10,0%
	consulta enfermería	11	3,4%	1,4%	5,4%
	por niño distinto (ej. hermano)	9	2,8%	1,0%	4,6%
	otros	5	1,6%	0,2%	2,9%
	resultados analíticos	2	0,6%	0,0%	1,5%
	resultados Rx	1	0,3%	0,0%	0,9%
Motivo consulta sin cita	no podía esperar	191	59,7%	54,3%	65,1%
	no habla cita	70	21,9%	17,3%	26,4%
	para no perder trabajo	26	8,1%	5,1%	11,1%
	para no perder colegio	23	7,2%	4,4%	10,0%
	otros	10	3,1%	1,2%	5,0%
Tiempo de evolución	< 12 horas	143	44,7%	39,2%	50,1%
	> 24 horas	103	32,2%	27,1%	37,3%
Valoración motivo consulta	12-24 horas	74	23,1%	18,5%	27,7%
	urgencia subjetiva	208	65,0%	59,8%	70,2%
Clasificación del pediatra	urgencia objetiva	112	35,0%	29,8%	40,2%
	agudo leve	190	59,4%	54,0%	64,8%
Actitud del profesional	banal	120	37,5%	32,2%	42,8%
	crónico agudizado	5	1,6%	0,2%	2,9%
	agudo grave	5	1,6%	0,2%	2,9%
	consejo	128	40,0%	34,7%	45,4%
Actitud del profesional	prescripción otros	98	30,6%	25,6%	35,7%
	prescripción antibióticos	78	24,4%	19,7%	29,1%
	derivación hospitalaria	16	5,0%	2,6%	7,4%

TABLA 2

Motivos de consulta y diagnósticos más frecuentes

MOTIVO	VALOR	NUMERO	%	IC 95%		
				Lim Inferior	Lim Superior	
MOTIVO MÉDICO	Fiebre sin foco	76	23,8%	19,1%	28,4%	
	Otros	53	16,6%	12,5%	20,6%	
	Tos	45	14,1%	10,3%	17,9%	
	Hematoma, contusión	27	8,4%	5,4%	11,5%	
	Enfermedades del oído y mast.	27	8,4%	5,4%	11,5%	
	Exantema y otras alteraciones	26	8,1%	5,1%	11,1%	
	Nauseas, vómitos, diarrea	25	7,8%	4,9%	10,8%	
	Cartas, formularios, recetas	17	5,3%	2,9%	7,8%	
	Dolor abdominal	15	4,7%	2,4%	7,0%	
	Consejo, educación sanitaria	5	1,6%	0,2%	2,9%	
	Erosión, herida abierta	4	1,3%	0,0%	2,5%	
	DIAGNÓSTICO FINAL	Otros problemas no clasificables	97	30,3%	25,3%	35,3%
		Patología ORL	108	33,8%	28,6%	38,9%
Hematoma, contusión		25	7,8%	4,8%	10,8%	
Enfermedad intestinal infecciosa		24	7,5%	4,6%	10,4%	
Bronquiolitis, bronquitis aguda		19	5,9%	3,3%	8,5%	
Fiebre sin foco		17	5,3%	2,9%	7,8%	
Cartas, formularios, recetas		12	3,8%	1,7%	5,8%	
Dolor abdominal		10	3,1%	1,2%	5,0%	
Laceración, herida abierta		3	0,9%	0,0%	2,0%	
Patología de la boca, lengua		3	0,9%	0,0%	2,0%	
Picaduras de insectos		2	0,6%	0,0%	1,5%	

Con respecto a otras variables (Tabla 1) el tipo de consulta más habitual fue la consulta urgente, que supuso un 84,1% (IC 95%: 80,1-88,1) de los casos, seguida de las consultas telefónicas en un 7,2% (IC 95%: 4,4-10). De esas urgencias, los profesionales médicos consideramos que eran urgencias subjetivas un 65% (IC 95%: 59,8-70,2). De todos los episodios, clasificamos como patología aguda leve un 59,4% (IC 95%: 54,0-64,8) y banal un 37,5% (IC 95%: 32,2-42,8). El tiempo de evolución de esas patologías motivo de consulta fue menor de 12 horas en un 44,7% de los casos (IC 95%: 39,2-50,1). Y la razón de no pedir cita fue en un 59,7% "que no podían esperar" (IC 95%: 54,3-65,1%).

El 74,4% de las CFA fueron atendidas dentro de los 15 minutos siguientes a su demanda (IC 95%: 69,6-79,1). En un 40% (IC 95%: 34,7-45,4) sólo se realizó consejo médico, aunque se prescribieron antibióticos hasta en un 24,4% de los casos (IC 95%: 19,7-29,1). Tan solo un 5% de los pacientes fueron derivados al hospital de referencia (IC 95%: 2,6-7,4).

Hasta en un 85,3% (IC 95%: 81,4-89,2) de los casos los niños estaban acompañados por sus madres y ese acompañante con mayor frecuencia (55,6%, IC 95%: 50,2-61,1) no trabajaba fuera de casa (trabajo en casa, paro o jubilación). En el análisis bivariante este dato se relacionó significativamente ( $p=0,002$ ) con la subjetividad de la consulta (Tabla 3).

**TABLA 3**

Análisis bivariante.

		Valoración del motivo de consulta		Significación estadística
		Objetiva	Subjetiva	
Situación laboral del acompañante	activo	69	88	$p = 0,002$
	no activo	44	119	
Edad del paciente	≤ 4 años	56	112	$p = 0,436$
	> 4 años	57	95	
Médico	comarca	15	33	$p = 0,555$
	pediatra	97	175	
Tiempo de evolución	< 12 horas	56	86	$p = 0,111$
	> 12 horas	55	123	

Respecto a otras variables, el mayor número de consultas, 50,3% (IC 95%: 40,5-59,5), se producen los lunes y martes con una media de 9,4 CFA frente a una media de 5,5 los restantes días de la semana. La hora de atención más frecuente fue a partir de las 13:00 (31,81%; IC95%: 25,6-35,7).

## DISCUSION

Las CFA son un problema ya que pueden suponer tanto una demora en la atención a estos pacientes como también el que aquellos con cita previa esperen injustamente.

Se introdujeron desde el principio los criterios de mejora propuestos por Vitores y cols<sup>3</sup> con el fin de elevar la calidad de la atención tanto a los pacientes CFA como a los que habían solicitado su cita. Contamos con la colaboración del personal administrativo pero evaluando el profesional médico la necesidad de atención inmediata y reflejando todo en la historia clínica.

Nuestro porcentaje de CFA se corresponde con el de la mayoría de los autores españoles consultados<sup>3,4</sup> a pesar de ser éstos de zonas urbanas, por lo que no existirían diferencias en ese sentido. Es mayor el porcentaje encontrado por Adroher y cols<sup>1</sup> que es atribuido a la excelente accesibilidad y a la mayor utilización de los servicios por parte de los niños menores de siete años de las zonas urbanas respecto a las rurales<sup>7</sup>. En nuestro caso, la accesibilidad de la consulta es alta para los niños de Xinzo por estar situado el Centro de Salud al lado de la guardería y de uno de los dos centros escolares de educación infantil y primaria existentes. Esto explicaría la diferencia con los niños de la comarca. Nosotros somos una zona rural pero, si equiparásemos por accesibilidad, el centro de la comarca (Xinzo) a una zona urbana y los otros pueblos que la componen a una zona rural, tendríamos también diferencias en el consumo de recursos entre ellas. En este sentido sería interesante comparar con algún centro de salud de Ourense capital y ver si el porcentaje de CFA es aún mayor. En relación con la accesibilidad estaría el dato de la hora de atención más habitual que es a partir de la salida del colegio (a las 13:00 horas)<sup>5</sup> y también el hecho de que el acompañante más frecuente sea la madre que, en la mayoría de los casos sólo trabaja en casa. En relación a esto último, constatamos un mayor número de "urgencias" subjetivas en este grupo; esta asociación, estadísticamente significativa, parece lógica al disponer las madres de más tiempo para acudir al centro de salud ante el menor síntoma.

Respecto a la edad de los pacientes y a los motivos de consulta no encontramos diferencias con gran parte de los autores<sup>1,2,4</sup>. La mayoría de los niños son menores de 5 años y la patología más frecuente también se relaciona con la época del año en que se realiza el estudio.

En contra de lo apreciado por otros autores, no se encontró diferencia significativa entre la subjetividad de la consulta y la edad de los pacientes<sup>1</sup> ni tampoco con el tiempo de evolución de la patología motivo de la demanda (Tabla 3).

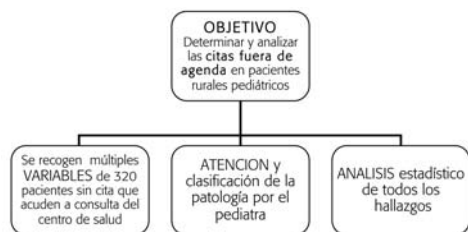
El tiempo que tardan en ser atendidos, en general dentro de los 15 minutos siguientes, puede que sea un factor determinante en que se perpetúe esta situación. El hecho de que sepan que prácticamente no tendrán que esperar hace que la decisión de acudir sin cita no sea penosa. Es cierto que el tiempo de atención se relaciona para nosotros con la necesidad de "hacerles un hueco" intentando que los pacientes con cita no esperen injustamente pero también el que estas "urgencias" no supongan un acúmulo de niños a última hora.

La prescripción de antibióticos es otro aspecto que nos preocupa pero que interpretamos en relación con los diagnósticos finales más frecuentes (patología ORL). Se relacionaría también el hecho de que se proporcione solo consejo médico en cerca de un 40% de los casos con que la patología motivo de consulta haya sido considerada como banal en un porcentaje similar.

En definitiva, podemos concluir que la buena accesibilidad y la calidad de la atención hacen que las CFA sean algo cotidiano. Los datos

del tiempo de evolución de la patología motivo de consulta (menos de 12 horas) y el hecho de que la razón más frecuente de no seguir los cauces habituales (cita previa) sea el "que no podía esperar", se encuadrarían en algo que caracteriza a la sociedad actual: la necesidad de que cualquier demanda (sanitaria y de otro tipo) sea atendida inmediatamente<sup>4</sup>.

#### ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO



#### PUNTOS CLAVE

##### Hechos conocidos

- 1- Las CFA son una circunstancia perturbadora del ritmo de trabajo en Atención Primaria.
- 2- Circunstancias como la mayor accesibilidad al Centro de Salud o la edad de los pacientes determinan el número de CFA1

##### Aportaciones del estudio

- 1- Porcentajes de CFA similares a los presentados por otros autores de zonas urbanas

- 2- Las CFA se ven influenciadas por la accesibilidad (niños de Xinzo frente a la comarca, horario escolar...) pero también por quién es y a qué se dedica el acompañante del niño.
- 3- Integramos las CFA en la dinámica de respuesta inmediata exigida por la sociedad actual ante cualquier demanda

#### BIBLIOGRAFIA

- 1- Adroher Muñoz, M. y cols. Estudio descriptivo de los usuarios que acuden sin concertar cita a las consultas de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria 2005;7:193-202
- 2- Ras Vidal, E. y cols. Estudio de la demanda de consulta de urgencias en atención primaria pediátrica. Aten Primaria 2004;34(7):381
- 3- Vítoros Picón, M.P. y cols. Evaluación de la organización en la atención de los pacientes sin cita. Aten Primaria 2001;28:298-304
- 4- Galindo A. y cols. Les urgencies en atenció primaria: estudi sobre la demanda d'assistència pediàtrica no programada en un centre d'atenció primaria. Pediatr Catalana 2001;61:79-84
- 5- Rodríguez Alcántara, F. y cols. ¡Doctor, vengo de urgencias!. Aten Primaria 1998;22(10):655-660
- 6- García Llop L.A. y cols. Estudio de la demanda en Atención Primaria pediátrica. An Esp 1996;44(5):469-474
- 7- Oterino de la Fuente D. y cols. Variaciones en el consumo de recursos de atención primaria por niños menores de 7 años en los medios rural y urbano. Estudio de cohortes. Aten Primaria 2003;31(8):480-485
- 8- Buitrago F. Las demandas urgentes durante el horario de consulta del centro de salud. Cuadernos de Gestión 1995;1:110-114



#### Área Sistema Nervioso Central



**Días y más días de  
rutina, dulce rutina**

- El **único antidepresivo que ha demostrado** reducir significativamente las recurrencias **durante dos años de tratamiento de mantenimiento** gracias a una **remisión sostenida**<sup>1</sup>.
- **Menor potencial de interacciones** que con otros antidepresivos gracias a su **menor unión de proteínas plasmáticas**<sup>2-9</sup>.

#### Indicaciones Terapéuticas<sup>2</sup>

- Tratamiento de la depresión.
- Prevención de las recaídas y recurrencias.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada.
- Trastorno de Ansiedad Social.





1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas. DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Por cápsula: DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas: venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 75 mg. DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas: venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 150 mg. Ver excipientes 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA cápsulas de liberación sostenida, para administración oral. 4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios. Tratamiento de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. 4.2. Posología y forma de administración. Dosificación habitual. La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis. 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 precisa, 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. Prevención de recaídas / recurrencias de la depresión. Normalmente, las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberán ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo. Forma de administración. Se recomienda ingerir 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 afectados de depresión que se encuentran actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DOBUPAL Retard a la dosis equivalente más próxima (máxima). 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 eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y los datos de los ensayos clínicos sugieren un aumento del riesgo de ideación suicida e intento de suicidio, por lo que el uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años está contraindicado. Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado. Se 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. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). Suspensión del tratamiento. Cuando se interrumpa el tratamiento con DOBUPAL Retard, se debe reducir la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.8 reacciones adversas). El periodo de reducción de dosis depende de la dosis de mantenimiento que se estaba administrando, de la duración del tratamiento y de la respuesta individual de cada paciente. A título orientativo, en pacientes tratados durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas. 4.3. Contraindicaciones. DOBUPAL Retard (venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. El uso de DOBUPAL Retard está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido. No administrar durante la lactancia. No administrar a pacientes menores de 18 años ya que en este grupo de edad su eficacia no está demostrada y los datos disponibles sugieren un aumento de las reacciones de hostilidad, intencos de suicidio e ideación suicida. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con MAO; este intervalo podría ser menor en el caso de MAO reversibles (ver información de prescripción del MAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier MAO. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente. Ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de venlafaxina retard en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar venlafaxina con precaución, en pacientes con antecedentes de manía debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron venlafaxina retard en el tratamiento de ansiedad generalizada. Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y/o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de comprimidos con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis (Ver apartado 4.8 Reacciones adversas). Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que además están recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afectan la función plaquetaria (p. ej. antiplaquetarios típicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, tiopridina, doplogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Asimismo, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso, ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Se han notificado reacciones adversas en pacientes que han interrumpido el tratamiento con un MAO y seguidamente han comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con MAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico. Basándose en el mecanismo de acción conocido de la venlafaxina y en su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSR5), o litio. Indinavir. Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en el C<sub>max</sub> para indinavir. Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Warfarina. Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. Etanol. Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con venlafaxina. Haloperidol. Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en el C<sub>max</sub>, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. Cimetidina. Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. Imipramina. Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo, incremento el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2.5 a 4.5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante. Risperidona. Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Diazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de diazepam. Litio. Las farmacocinéticas de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (ver también el apartado farmacología con actividad sobre el sistema serotoninérgico). Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas. Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (77%), por ello no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en litio con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. Inhibidores o inductores de las enzimas hepáticas. La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar al metabolismo y la farmacocinética de DOBUPAL Retard (venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de las enzimas hepáticas, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. Triptófano. La administración concomitante de DOBUPAL Retard (venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor interacción de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 in vivo. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4) (CYP2C19). 4.6. Embarazo y lactancia. Uso durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de empleo de venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Uso durante la lactancia. Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que DOBUPAL Retard (venlafaxina) no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. 4.8. Reacciones adversas. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frequentes:  $\geq 10\%$  Poco frecuentes:  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  Muy raros:  $\geq 0.01\%$  y  $< 0.01\%$ . Generales. Reacciones: astenia, fatiga. Poco frecuentes: reacción de fotosensibilidad. Muy raros: anafilaxis. Sistema Cardiovascular. Frecuentes: hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos). Poco frecuentes: hipotensión, síncope, taquicardia. Muy raros: prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsades de pointes). Sistema Digestivo. Frecuentes: disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: reatitis, diarrea. Sistema Hematológico/Linfático. Poco frecuentes: equimosis, sangrado de mucosas. Raras: sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raros: discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancytopenia). Sistema Metabólico/Nutricional. Frecuentes: hipercolesterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Muy raros: aumento de prolactina. Sistema Musculoesquelético. Muy raros: rabdomiolisis. Sistema Nervioso. Frecuentes: alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonía, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: apatía, alucinaciones, midriasis. Raras: convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Sistema Respiratorio. Frecuentes: bronquitis. Muy raros: eosinofilia pulmonar. Piel y anejos. Frecuentes: sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Poco frecuentes: rash (erupción cutánea), alopecia. Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito. Organos sensoriales. Frecuentes: anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. Poco frecuentes: percepción alterada del gusto. Muy raros: acufenos. Sistema Urogenital. Frecuentes: eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmo, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retardada). Poco frecuentes: orgasmo anormal (mujeres), menorías, retención urinaria. El perfil de reacciones adversas en pacientes ancianos es similar al que se presenta en pacientes adultos. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4). La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la aparición de reacciones de retirada y por ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis de venlafaxina y monitorizar al paciente. Se han comunicado las siguientes reacciones tras la interrupción brusca, la reducción de dosis o retirada del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, vértigo, convulsiones, dolor de cabeza, acufenos, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. La mayoría de las reacciones de retirada son moderadas y se resuelven sin necesidad de tratamiento. Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que venlafaxina origine dependencia o tolerancia. 4.9. Sobredosis. En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del IRS), taquicardia sinus y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de consciencia (oscilando desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte. Tratamiento de la sobredosis. Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. La venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente nuevo que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o con otros antidepresivos disponibles. Pertenece al grupo farmacoterapéutico: antidepresivos inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (N: sistema nervioso central). 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Depresión. El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en el hombre está relacionado con la potenciación de la actividad monoaminérgica en el sistema nervioso central. En estudios preclínicos se ha comprobado que la venlafaxina y su metabolito principal, ODV, son unos potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Los estudios en animales muestran que los antidepresivos tricíclicos, si se administran a largo plazo, pueden reducir la capacidad de respuesta de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos centrales. Por el contrario, venlafaxina y ODV reducen la capacidad de respuesta  $\beta$ -adrenergica tanto en la administración aguda (dosis única) como en la administración a largo plazo. Estos últimos resultados pueden predecir un comienzo más rápido de la actividad de la venlafaxina. La venlafaxina y la ODV son muy parecidas en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores. Venlafaxina carece prácticamente de afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos, H<sub>1</sub>-histamínicos o  $\alpha$ 1-adrenérgicos. La actividad farmacológica en estos receptores puede relacionarse con diversos efectos secundarios relacionados con otros fármacos antidepresivos, tales como efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares. En un Meta-análisis se analizó el efecto de la venlafaxina sobre la tensión arterial mediante un análisis de supervivencia multivariante con una muestra de 3.744 pacientes. Se observó que el efecto de la venlafaxina dependía mucho de la dosis, siendo la incidencia de tensión diastólica supina (TAD) elevada estadística y clínicamente significativa sólo a dosis por encima de 300 mg/día. En dosis de 300 mg/día o menos, el tratamiento con venlafaxina no incrementó significativamente las tasas de elevación sostenida en TAD supina cuando se compararon con placebo (p.e. 2.9% versus 2.2%) (Thase, 1998). Prevención de Recaídas / Recurrencias de la depresión. En un estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a DOBUPAL Retard durante una fase inicial de tratamiento abrido de 8 semanas, estos fueron asignados al azar para continuar con DOBUPAL Retard o placebo durante 6 meses. El estudio demostró una tasa de recaídas significativamente menor en los pacientes que toman DOBUPAL Retard en comparación con aquellos que toman placebo. En otro estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a DOBUPAL (la forma de liberación inmediata) durante una fase inicial de tratamiento abrido de 6 meses, fueron asignados al azar a una terapia de mantenimiento con DOBUPAL o placebo durante 12 meses. El estudio demostró una tasa de recurrencia significativamente menor en los pacientes que toman DOBUPAL Retard en comparación con aquellos que toman placebo. Trastorno de ansiedad generalizada. La eficacia de DOBUPAL Retard en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se ha establecido en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo. Los estudios se llevaron a cabo con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada. En los dos estudios a corto plazo (8 semanas de duración), realizados frente a placebo con dosis de venlafaxina de 75, 150 y 225 mg/día, venlafaxina demostró ser superior a placebo con las tres dosis, aunque las dosis más altas demostraron resultados superiores. Existen datos de otros dos estudios a largo plazo (6 meses de duración), uno de ellos con dosis flexibles entre 75 y 225 mg/día, y otro con dosis fijas de 37.5, 75 y 150 mg/día. En ambos estudios las dosis iguales o superiores a 75 mg/día demostraron una eficacia superior a placebo tanto a corto plazo (8 semanas) como a largo plazo (6 meses). La proporción de respondedores en el primer estudio basada en la HAM-A total fue de 77-89% con DOBUPAL Retard frente al 46-49% con placebo (8 semanas / 6 meses). En el segundo estudio, y basado en el criterio CGI, los respondedores fueron del 67-82% con DOBUPAL Retard a las 8 semanas, y del 75-81% a los 6 meses, frente a un 48% con placebo. Trastorno de ansiedad social (fobia social). La eficacia de DOBUPAL Retard en el tratamiento del trastorno de ansiedad social se estableció en cuatro ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas de duración) y en uno a largo plazo (6 meses de duración). Los estudios fueron controlados con placebo e incluyeron pacientes ambulatorios que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno de ansiedad social. En los cuatro estudios a corto plazo, en los que se administró DOBUPAL Retard a dosis flexible (75 a 225 mg) según la respuesta del paciente, DOBUPAL Retard consiguió reducir la puntuación de la variable principal de eficacia (escala de Ansiedad Social de Liebowitz), obteniéndose resultados estadísticamente significativos frente a placebo desde el final de la primera semana en un estudio, y desde la tercera semana de tratamiento hasta el último valor medido en la semana 12 de tratamiento, en los otros tres estudios. En el análisis de respondedores, basado en la escala de Impresión Clínica Global (CGI), se encontraron tasas de respondedores significativamente superiores en el grupo de DOBUPAL Retard (entre el 44 y el 69% de los pacientes) frente al placebo (entre el 30 y el 36% de los pacientes). En el estudio a largo plazo en el que se administró DOBUPAL Retard o bien a dosis fija de 75 mg o bien a dosis flexible entre 150 y 225 mg, DOBUPAL Retard consiguió reducir la puntuación de la escala de Ansiedad Social de Liebowitz de forma estadísticamente significativa frente a placebo entre las semanas 6 y 28 en ambos grupos de dosis. La tasa de respondedores fue estadísticamente superior para DOBUPAL Retard tanto en la semana 12 (53% como en la 28) (58%) en comparación con el placebo (28% y 33% en la semana 12 y 28, respectivamente). En cuanto a la tasa de remisión (puntuación en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz  $< 30$ ) el porcentaje fue significativamente superior para el DOBUPAL Retard a las 12 y 28 semanas (24 y 31%, respectivamente) con respecto al placebo (11 y 16%, respectivamente). En el grupo de DOBUPAL Retard dosis combinada (grupos dosis fija y dosis flexible) hubo una tasa de remisión significativamente mejor en la semana 28 que en la semana 12. 5.2. Propiedades farmacocinéticas. Farmacocinética. Las concentraciones del estado de equilibrio de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de 3 días tras su administración repetida por vía oral. La venlafaxina y la ODV muestran una cinética lineal a lo largo del nivel de dosis de 75 a 450 mg/día. El aclaramiento plasmático en estado de equilibrio (media  $\pm$  DE) de la venlafaxina y de la ODV es de  $1.3 \pm 0.6$  y  $0.4 \pm 0.2$  l/h/kg, respectivamente. La vida media de eliminación aparente es de  $5 \pm 2$  y  $11 \pm 2$  horas, respectivamente; y el índice de volumen de distribución aparente (en estado de equilibrio) es de  $7.5 \pm 3.7$  y  $5.7 \pm 1.8$  l/kg, respectivamente. Absorción. De acuerdo a los estudios de balance de masa, se absorbe como mínimo el 92% de una dosis oral única de venlafaxina, lo que indica que la absorción de ésta es prácticamente completa. Sin embargo, el metabolismo pre-sistémico de la venlafaxina (que origina fundamentalmente el metabolito activo, ODV) reduce la biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina al 42%  $\pm$  15%. Tras la administración de DOBUPAL Retard, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de  $6.0 \pm 1.5$  y  $8.8 \pm 2.2$  horas, respectivamente. La tasa de absorción de la venlafaxina tras la administración de DOBUPAL Retard cápsulas, es más lenta que su tasa de eliminación. En consecuencia, la semivida de eliminación aparente de la venlafaxina tras la administración de DOBUPAL Retard (15  $\pm$  6 horas), es realmente la vida media de absorción en vez de la auténtica semivida de disposición ( $5 \pm 2$  horas), que se observa tras la administración de un comprimido de liberación inmediata. En la administración de dosis diarias iguales de venlafaxina en forma de comprimido de liberación inmediata o en forma de cápsula de liberación prolongada, la exposición (AUC, área bajo la curva de concentración) a la venlafaxina y a la ODV fue similar con los dos tratamientos, mientras que la fluctuación de las concentraciones plasmáticas fue ligeramente menor tras el tratamiento con la cápsula de DOBUPAL Retard. Por tanto, la cápsula de liberación prolongada de venlafaxina resulta en una tasa de absorción más lenta, pero en una absorción (es decir, AUC) de la misma cantidad que con el comprimido de liberación inmediata. Metabolismo. Tras su absorción, la venlafaxina sufre un amplio metabolismo pre-sistémico en el hígado. Aunque el metabolito principal de la venlafaxina es el ODV, la venlafaxina también se metaboliza a N-O-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina y otros metabolitos menores. Los estudios in vitro indican que la formación de ODV es catalizada por la isoenzima CYP2D6 y que la formación de la N-O-desmetilvenlafaxina lo es por las isoenzimas CYP3A4. Los resultados de los estudios in vitro se han confirmado en un estudio clínico con sujetos que eran malos y buenos metabolizadores por la isoenzima CYP2D6: a pesar de las diferencias metabólicas entre los metabolizadores malos y buenos por la CYP2D6, la exposición total a la suma de las dos sustancias activas (venlafaxina y ODV) fue similar en los dos grupos de metabolizadores. Por consiguiente, tanto los malos como los buenos metabolizadores por la CYP2D6 pueden recibir tratamiento con la misma pauta de DOBUPAL Retard. El grado de unión de la venlafaxina a las proteínas plasmáticas del hombre es del 77%  $\pm$  2% a concentraciones comprendidas entre 2.5 y 2.215 ng/ml, mientras que el grado de unión de la ODV a las proteínas plasmáticas del hombre es del 30%  $\pm$  12% a concentraciones comprendidas entre 100 y 500 ng/ml. En la administración concomitante de venlafaxina con otros fármacos no se esperaban interacciones medicamentosas. Tras su administración intravenosa, el volumen de distribución de la venlafaxina en estado de equilibrio es de  $4.4 \pm 1.9$  l/kg, lo que indica que la venlafaxina se distribuye bien más allá del agua corporal total. Eliminación. Tras una sola dosis de venlafaxina radiomarcada, en torno al 87% de la dosis se recupera por la orina a las 48 horas, en forma de venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos inactivos (ventos) (27%), en 72 horas se recupera el 92% de la dosis radiactiva. Por tanto, la vía principal de eliminación de la venlafaxina es la renal. Interacciones Alimentos-Fármaco. La administración de DOBUPAL Retard con los alimentos no ejerce efecto sobre la absorción de la venlafaxina o sobre la formación subsiguiente de la ODV. Cirrosis hepática. En algunos pacientes con cirrosis hepática compensada, la disposición farmacocinética de venlafaxina y ODV se alteró significativamente. La reducción del metabolismo de venlafaxina y de la eliminación de ODV generó concentraciones plasmáticas más elevadas de ambos compuestos. Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, se redujo el aclaramiento total de venlafaxina y ODV, y aumentó la vida media de eliminación. La reducción del aclaramiento total fue más acusada en personas con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. La DL50 oral de la venlafaxina en el ratón fue de 405 mg/kg, en ratas hembra de 336 mg/kg y de 673 mg/kg en ratas macho. Estos valores equivalen a 45-90 veces la dosis máxima recomendada en el hombre. Los estudios con venlafaxina en ratas y en ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. En una amplia gama de ensayos in vitro e in vivo, venlafaxina no mostró efectos mutagénicos. Disminución de la fertilidad. En un estudio en el que tanto ratas macho como hembra fueron expuestas al metabolito mayoritario de venlafaxina (ODV), se observó una disminución de la fertilidad. La exposición fue aproximadamente de 2 a 3 veces la dosis humana de 225 mg/día. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos. 6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes. Celulosa microcristalina Etilcelulosa Hidroxipropilmetilcelulosa. Componentes de la cápsula: óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172), dióxido de titanio (E-171), gelatina y tinta (este último sólo en DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas). 6.2. Incompatibilidades. No aplicable. 6.3. Periodo de validez. 2 años 6.4. Precauciones especiales de conservación. Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente. Las cápsulas van envueltas en blísters de PVC/Aluminio. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas: Blisters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas: Blisters de 30 cápsulas 6.6. Instrucciones de uso/manipulación. Las cápsulas de DOBUPAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. ALMIRALL PHARMASAR S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas: 62.420 DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas: 62.421 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN. DOBUPAL Retard 75 mg cápsulas: 22 de abril de 1999 DOBUPAL Retard 150 mg cápsulas: 22 de abril de 1999 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Marzo de 2005 Mod. F.T.13 (11/07/2014). 11. PRESENTACIONES Y PVP. DOBUPAL Retard 75mg Cápsulas duras de liberación prolongada. PVP (IVA): 36€. DOBUPAL Retard 150mg Cápsulas de liberación prolongada. PVP(IVA): 61,82€ 12. FECHA DE ELABORACIÓN DEL MATERIAL. Marzo de 2009.

más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). Suspensión del tratamiento. Cuando se interrumpa el tratamiento con DOBUPAL Retard, se debe reducir la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.8 reacciones adversas). El periodo de reducción de dosis depende de la dosis de mantenimiento que se estaba administrando, de la duración del tratamiento y de la respuesta individual de cada paciente. A título orientativo, en pacientes tratados durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas. 4.3. Contraindicaciones. DOBUPAL Retard (venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. El uso de DOBUPAL Retard está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido. No administrar durante la lactancia. No administrar a pacientes menores de 18 años ya que en este grupo de edad su eficacia no está demostrada y los datos disponibles sugieren un aumento de las reacciones de hostilidad, intencos de suicidio e ideación suicida. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con MAO; este intervalo podría ser menor en el caso de MAO reversibles (ver información de prescripción del MAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier MAO. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente. Ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de venlafaxina retard en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar venlafaxina con precaución, en pacientes con antecedentes de manía debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron venlafaxina retard en el tratamiento de ansiedad generalizada. Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y/o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de comprimidos con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis (Ver apartado 4.8 Reacciones adversas). Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que además están recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afectan la función plaquetaria (p. ej. antiplaquetarios típicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, tiopridina, doplogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Asimismo, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso, ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Se han notificado reacciones adversas en pacientes que han interrumpido el tratamiento con un MAO y seguidamente han comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con MAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico. Basándose en el mecanismo de acción conocido de la venlafaxina y en su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSR5), o litio. Indinavir. Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en el C<sub>max</sub> para indinavir. Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Warfarina. Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. Etanol. Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con venlafaxina. Haloperidol. Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en el C<sub>max</sub>, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. Cimetidina. Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. Imipramina. Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo, incremento el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2.5 a 4.5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante. Risperidona. Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Diazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de diazepam. Litio. Las farmacocinéticas de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (ver también el apartado farmacología con actividad sobre el sistema serotoninérgico). Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas. Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (77%), por ello no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en litio con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. Inhibidores o inductores de las enzimas hepáticas. La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar al metabolismo y la farmacocinética de DOBUPAL Retard (venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de las enzimas hepáticas, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. Triptófano. La administración concomitante de DOBUPAL Retard (venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor interacción de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 in vivo. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4) (CYP2C19). 4.6. Embarazo y lactancia. Uso durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de empleo de venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Uso durante la lactancia. Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que DOBUPAL Retard (venlafaxina) no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. 4.8. Reacciones adversas. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frequentes:  $\geq 10\%$  Poco frecuentes:  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$  Muy raros:  $\geq 0.01\%$  y  $< 0.01\%$ . Generales. Reacciones: astenia, fatiga. Poco frecuentes: reacción de fotosensibilidad. Muy raros: anafilaxis. Sistema Cardiovascular. Frecuentes: hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos). Poco frecuentes: hipotensión, síncope, taquicardia. Muy raros: prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsades de pointes). Sistema Digestivo. Frecuentes: disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: reatitis, diarrea. Sistema Hematológico/Linfático. Poco frecuentes: equimosis, sangrado de mucosas. Raras: sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raros: discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancytopenia). Sistema Metabólico/Nutricional. Frecuentes: hipercolesterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Muy raros: aumento de prolactina. Sistema Musculoesquelético. Muy raros: rabdomiolisis. Sistema Nervioso. Frecuentes: alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonía, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: apatía, alucinaciones, midriasis. Raras: convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Sistema Respiratorio. Frecuentes: bronquitis. Muy raros: eosinofilia pulmonar. Piel y anejos. Frecuentes: sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Poco frecuentes: rash (erupción cutánea), alopecia. Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito. Organos sensoriales. Frecuentes: anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. Poco frecuentes: percepción alterada del gusto. Muy raros: acufenos. Sistema Urogenital. Frecuentes: eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmo, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retardada). Poco frecuentes: orgasmo anormal (mujeres), menorías, retención urinaria. El perfil de reacciones adversas en pacientes ancianos es similar al que se presenta en pacientes adultos. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4). La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la aparición de reacciones de retirada y por ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis de venlafaxina y monitorizar al paciente. Se han comunicado las siguientes reacciones tras la interrupción brusca, la reducción de dosis o retirada del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, vértigo, convulsiones, dolor de cabeza, ac