

# Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) y enfermería. Una propuesta de protocolo para trabajo en equipo en Atención Primaria

Soto Davila Carmen  
Enfermera en el Centro de Salud de la Guardia

Outeiro Rodríguez Carmen  
Enfermera en el Centro de Salud de la Guardia

Cad Aten Primaria  
Año 2009  
Volume 16  
Páx. 164-167

Admitido para publicación en setembro 2008

## RESUMEN

A raíz de la incorporación de nuestro centro de salud al proyecto Hygia, hemos puesto en marcha un protocolo de actuación. En él se describe el sistema de organización y coordinación entre enfermería y personal médico empleado en nuestro centro. También se destacan algunos aspectos prácticos de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) y el papel que puede jugar el personal de enfermería.

## 1. INTRODUCCIÓN: HTA, MAPA E HYGIA

La Hipertensión Arterial (HTA) es uno de los factores de Riesgo Cardiovascular (RCV) más importantes y está relacionada con un alto porcentaje de muertes por enfermedades coronarias, cerebrovasculares, etc.

El papel de la Enfermería es cada vez más relevante ya que la medición de la presión arterial (PA) es una herramienta básica para el diagnóstico, control y seguimiento de la HTA.

Existen diferentes tipos de medida de PA:

- Medida de PA en la consulta
- AMPA: automedida domiciliaria de la PA
- MAPA: monitorización ambulatoria de la PA

La MAPA es una técnica para valoración y manejo del paciente hipertenso, que consiste en el registro de medidas de PA cada cierto intervalo de tiempo, durante 24 o 48 horas en las que las personas realizan su vida personal y laboral habitual.

El proyecto Hygia ([www.hygia.es](http://www.hygia.es)), apoyado en una red constituida por distintos centros, ha sido diseñado como un estudio paralelo a la labor asistencial, de forma que permita extender la utilización de la

MAPA como herramienta de diagnóstico y valoración de la eficacia terapéutica. El Proyecto Hygia permite la utilización de un informe estandarizado para los pacientes, basado en herramientas de probada sensibilidad diagnóstica a partir de valores de PA obtenidos mediante MAPA. El objetivo fundamental se centra así en extender, especialmente a través de la valoración de sujetos en el ámbito de atención primaria, la utilización de la MAPA como herramienta asistencial en el diagnóstico de HTA, valoración de la eficacia terapéutica y evaluación global del riesgo cardiovascular mediante la determinación del patrón circadiano de variación de la PA.

## 2. ORGANIZACIÓN DE LA CONSULTA

Los dispositivos de MAPA son todavía caros, por lo que el número de unidades suele ser reducido. Por ello es importante optimizar su uso para sacarles el mayor rendimiento posible. Planteamos una estructura de equipo (todo el centro de salud) y mini-equipos para la organización de la unidad de MAPA.

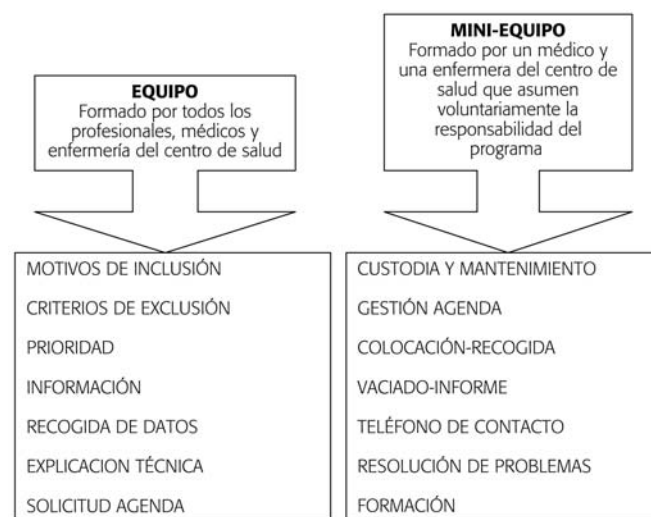


FIGURA 1

Organización del trabajo

### Correspondencia

Soto Davila Carmen  
Paseo de Portugal s/n CP 36780  
[soto.davila.carmen@sergas.es](mailto:soto.davila.carmen@sergas.es) • [carmesoto@hotmail.com](mailto:carmesoto@hotmail.com)

Cada mini-equipo lo constituye un médico/a y una enfermera/o del Centro de Salud, independientemente de cómo sea la distribución y organización del Centro. Cualquier miembro del mini-equipo (médico/a/enfermera/o) del Centro de Salud puede poner en marcha el programa MAPA.

La figura 1 ilustra las atribuciones del equipo y el mini-equipo.

### MINI - EQUIPO

En nuestro Centro el mini-equipo de responsabilidad o responsable son profesionales del propio Centro, pero cabe la posibilidad de que su ubicación sea en otro centro que concentre toda la coordinación de un área.

A ellos les corresponde la custodia y mantenimiento de los monitores, recarga de las pilas, disponer de manguitos de varios tamaños, supervisar la correcta cumplimentación de los cuadernillos del programa y con todo esto organizar la agenda de forma que asegure el uso continuado de los aparatos, mejor distribución de los pacientes, y disminución del tiempo de entrega del informe.

Son también los encargados de la colocación del monitor al paciente, recogida de aparatos y hoja diario e incidencias, vaciar los datos del monitor en el programa informático, recoger el informe y su entrega a los profesionales correspondientes.

Asumen labores de formación, bien con sesiones informativas, bien con talleres prácticos y entrega de documentación actualizada.

Tienen a disposición de los pacientes un teléfono de contacto.

Su labor es voluntaria pero imprescindible en la resolución de cualquier problema y en que todo el engranaje del proceso se realice de forma eficiente y eficaz.

Nuestra experiencia esta siendo positiva, esta nueva actividad, MAPA, nos beneficia en un mejor control y seguimiento de nuestros pacientes, sobre todo los crónicos, sin suponer una sobrecarga ya que se registra como tal actividad en las agendas, si a esto añadimos un consumo de recursos mínimo, el que genera el total de papel necesario para cuadernillos de registro y hojas (informativa, de consentimiento y registro diario). De nosotros depende el que esta nueva técnica sea una herramienta habitual de trabajo en nuestras consultas.

Los datos solicitados en el proyecto Hygia para obtener el informe los realizamos diariamente en nuestras consultas de control de crónicos (programa de HTA, Diabetes...), además la entrevista de enfermería ayuda a conocer otros aspectos de los pacientes. Por todo ello la participación de enfermería dentro de los mini-equipos es fundamental, y quizás, con la ayuda de una estructuración de esta actividad (MAPA) que no suponga sobrecarga en las agendas, es decir, realizar el mismo

trabajo dirigido a la utilización de una nueva técnica, conseguimos el objetivo deseado, un mejor control de nuestros pacientes.

### EQUIPO

Motivo de inclusión es cualquier indicación de la MAPA

- Sospecha de Hipertensión Clínica Aislada (HTA de bata blanca)
- HTA grado 1 en pacientes con RCV global bajo
- HTA resistente al tratamiento
- Valoración de cuadros sospechosos de Hipotensión (ancianos y diabéticos)
- PA elevada en el embarazo y con sospecha de preeclampsia
- Valoración de eficacia terapéutica

Criterios de exclusión

- FA, taquiarritmias (no existe consenso)
- Negativa o cooperación insuficiente
- Intolerancia al monitor
- Previsión de horarios irregulares durante la MAPA

Prioridad en la inclusión, según criterio clínico, según historia

- Alto RCV
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)
- HTA refractaria
- Enfermedad renal
- Sospecha HTA Clínica Aislada
- Síntomas de hipotensión con tratamiento antihipertensivo

Información al paciente y consentimiento informado

- Confidencialidad de datos
- Hoja informativa
- Hoja de consentimiento informado

Recogida de datos

- Datos del paciente
- Datos antropométricos
- Hábitos
- ECC
- Analítica
- Factores de riesgo
- DM
- Lesión orgánica subclínica
- Enfermedades cardiovasculares o nefropatía
- Otras enfermedades
- Tratamiento actual
- PA en la consulta
- Propuesta de tratamiento tras medir la PA en la consulta

Explicación de la técnica

- Ventajas
- Duración
- Consejos prácticos
- Inconvenientes
- Hoja Diario
- Registro de incidencias

Solicitud agenda

- Preferencia en días de actividad habitual

### 3. MATERIAL NECESARIO

Necesitamos un dispositivo de medida específico, constituido por

- Monitor validado para registro y almacenaje de datos
- Pilas recargables (recomendable)
- Manguitos de varios tamaños
- Funda y arneses de sujeción
- Software

Para el proyecto Hygia es necesario:

- Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)
- Cinta métrica y báscula
- Sistema de medicina clínica (manual o semiautomático)

Debido a que los monitores son utilizados por muchas personas es fundamental cuidarlos. Es recomendable lavar periódicamente tanto las fundas de los manguitos como las bolsas de los monitores. Los monitores tienen que ser periódicamente calibrados (cada uno o dos años) por un servicio técnico.

### 4. RECOMENDACIONES AL PACIENTE

Ante un paciente que reúne los requisitos de inclusión lo primero que debemos hacer es explicarle qué es la MAPA, las ventajas e inconvenientes de la técnica y sobre todo qué esperamos obtener (mejoría en RCV, disminución del tratamiento, cambios en el horario de toma de la pastilla, disminución de efectos secundarios...).

Si el paciente nos da su consentimiento, procedemos a la recogida de datos: fecha de nacimiento, sexo, talla, peso, perímetro abdominal, perímetro del brazo, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, ECG, analítica, factores de riesgo y enfermedades. Datos que se registran en el cuaderno de recogida de datos del proyecto Hygia. Se debe seleccionar el manguito adecuado en función del perímetro del brazo.

Se le debe recomendar al paciente: que lleve una vida normal y rutinaria, recordarle que también mide de noche, explicarle la colocación del manguito, pues puede que tenga la necesidad de colocarlo el mismo (por ejemplo, si se ducha), explicarle el uso de los botones on/off, recordarle que debe evitar que se doble el tubo de conexión. La técnica es muy sencilla, el monitor por consenso se programa para realizar medidas cada 20 minutos de día (avisa con ligero pitido) y cada 30 minutos de noche (desde las 23:00 hasta las 07:00 horas); se lleva de bandolera o en el cinturón y se debe llevar puesto durante el período de descanso nocturno pudiendo poner el monitor en la cama.

Para evitar molestias en la piel que el manguito pueda ocasionar, el paciente debe llevar una camiseta o camisa de manga larga debajo (fina, de algodón).

Tener especial cuidado en informar de la importancia de no dejar el aparato conectado sin estar situado en el brazo, siempre se debe apagar el monitor (botón on/off) si en algún momento es necesario, por ejemplo al ir a ducharse.

Cada vez que el aparato realiza una toma es conveniente cesar toda actividad incluido hablar y separar unos centímetros el brazo del cuerpo. Si por alguna razón el monitor no puede realizar la toma, la repetirá sólo una vez.

El monitor registra las medidas pero no se visualizan los datos (el monitor debe programarse en la denominada "función ciega").

No dormir la siesta ni realizar ejercicio físico intenso durante la monitorización son las dos actividades que el paciente debe modificar de su quehacer diario.

Registrar en la Hoja Diario cualquier incidencia, imprevisto que pueda surgir. Registrar hora de levantarse (también si lo hace durante la noche), acostarse, horario de las comidas y horario de toma de medicación (en su caso).

Después de resolver cualquier duda solicitamos la inclusión en la agenda preferiblemente en días donde desarrolla una actividad habitual, si trabaja mejor en días de semana y si no podría ser durante el fin de semana sacando así una mayor rentabilidad al uso del monitor y mayor flexibilidad en la gestión de la agenda. También se deben de evitar periodos especiales como vacaciones, navidades, etc.

### AGRADECIMIENTOS

A Ramón C Hermida, por enseñarnos a ver el RCV desde otros puntos de vista A José Ramón Fernández, por sus consejos y sobre todo a Juan Crespo Sabaris por implicarnos en este proyecto. A todos los compañeros/as del Centro de Salud.

### BIBLIOGRAFÍA

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
- Castiñeira Pérez MC, González Paradelo C, Moliner de la Puente, JR; Ríos Rey MT, Domínguez Sardiña M, Crespo Sabaris JJ, Pérez García M, González Rey J, Chayán Zas L. Monitorización ambulatoria de la presión arterial: una nueva técnica para un viejo problema. *Grupo de Trabajo HTA AGAMFEC. Cad Aten Primaria* 2007; 14: 283-287.
- Guías de Práctica clínica de la SEC y EASD VOL 28, Number 1, January 2007
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Josen DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rosella EJ and the National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2.560-2.571. Versión íntegra en *Hypertension* 2003; 42: 1.206-1.252.

- Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Alonso I, Ayala DE. The tolerance-hyperbaric test: A chronobiologic approach for improved diagnosis of hypertension. *Chronobiology International*. 2002;19(6):1183-1211.
- Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59:904-922.
- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: Administration-time dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59:923-939.
- Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81:700-702.



## 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 interrumpie 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 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 neurotransmisión serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), o litio. Indinavir. Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la 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 la 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-hidroximipramina. Sin embargo, incremento el AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroximipramina 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 farmacocinético 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:  $\geq 1\%$  Poco frecuentes:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$  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, diarrea, síncope, taquicardia. Muy raros: prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes). Sistema Digestivo. Frecuentes: disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: pancreatitis, ictericia. 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: rabdomiólisis. 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 anexos. 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 retracción). 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 QRS, 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. Pertenace 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, H1-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 dependió 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 abieto 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 abieto 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 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 preestímico 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 cuantía que con el comprimido de liberación inmediata. Metabolismo. Tras su absorción, la venlafaxina sufre un amplio metabolismo preestímico 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 generan 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 envasadas 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 FARMACIAS S.A. General Miravet. 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.

Bibliografía: 1. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention or Recurrent Episodes of Depression With Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes From 2-Year and Combined Maintenance Phases. J Clin Psychiatry 2007;68:1246-1256. 2. Ficha técnica de Dobupal Retard 3. Ficha técnica de fluoxetina 4. Ficha técnica de paroxetina 5. Ficha técnica de duloxetina 6. Ficha técnica de sertralina 7. Ficha técnica de citalopram 8. Ficha técnica de mirtazapina 9. Ficha técnica de escitalopram