

# Alteraciones en la citología de cérvix realizada en el programa de atención a la mujer en una consulta de atención primaria de salud. ¿Captamos a la población de riesgo?

Silvia García Mosteiro

Médico de familia. Fundación Pública de Urgencias Sanitarias  
061. Santiago de Compostela

Maria José Veleiro Tenreiro

Médico de Familia. Doctor en Medicina y Cirugía. C. S. Ventorrillo  
(A Coruña). XAP A Coruña

Cristina Iglesias Díaz

Médico de Familia. C.S. Mera-Oleiros (A Coruña). XAP A Coruña

Francisco Javier Maestro Saavedra

Médico de Familia. Doctor en Medicina y Cirugía. C. S. Elviña -  
Mesoiro (A Coruña). XAP A Coruña

Elena Monteoliva Díaz

Matrona. C. S. Ventorrillo (A Coruña). XAP A Coruña

Cad Aten Primaria  
Año 2008  
Volumen 15  
Pág. 23-27

## RESUMEN

**OBJETIVO:** conocer la prevalencia de alteraciones detectables en la citología vaginal en una población urbana que acude a un centro de atención primaria para dicho estudio, y su relación con otros factores.

## DISEÑO

Periodo de estudio: Enero 2004-Diciembre 2006

Ámbito de estudio: Centro de Salud (Ventorrillo-A Coruña)

Tipo de estudio: Observacional de prevalencia

**PARTICIPANTES:** todas las mujeres que acuden al programa de la mujer de dicho centro para la realización de una citología vaginal (n=1089)

**Análisis estadístico:** Se llevó a cabo un análisis univariante, describiéndose las variables cualitativas por la frecuencia absoluta y por porcentajes, y un análisis simple de relación o bivariante (tras recodificar estas variables), aplicando el test estadístico Chi-Cuadrado.

**RESULTADOS:** La edad mediana de la muestra fue de 32 años, con una desviación cuartil de 4.7.

El motivo de solicitud de citología más frecuente es la anticoncepción, 74.3%, seguido del embarazo (21.5%), y por último de la revisión (4.2%).

El resultado normal fue el hallazgo citológico más frecuente en todos los grupos de edad e independientemente del motivo por el que se realizó la citología (embarazo, anticoncepción y revisión)

La patología más frecuente fue la vaginosis sin filiar 16,2%, CIN I el 0,8%, VPH 0,4%.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio la prevalencia de mujeres con resultado normal en la citología es de 77,8%. El motivo más frecuente para su realización es la anticoncepción, seguida del embarazo y la revisión. Hemos encontrado una prevalencia baja de HPV, 0,4%, y la alteración más frecuente es la vaginosis sin filiar 16,2%.

**Palabras clave:** Vaginal cytology, genital infections, primary care.

## INTRODUCCIÓN

Debido al cambio social, laboral y familiar de la mujer en nuestra sociedad, y a la incorporación cada vez mayor de población inmigrante, se han producido cambios en el patrón sexual de la población y un aumento en la prevalencia de infecciones genitales, que unido al inicio cada vez más temprano de las relaciones sexuales, obligan al profesional sanitario a realizar una actualización de sus conocimientos y de su práctica clínica diaria para adaptarla a los nuevos tiempos, encaminada sobre todo a la **prevención y diagnóstico precoz** de estos problemas.

El cuello uterino es un órgano accesible y fácilmente explorable, en el que se puede producir un cáncer, el 2º más frecuente en la mujer; mortal en muchas ocasiones, y en el cual la mayoría de las veces existen lesiones precursoras diagnosticables. (La evidencia científica sobre asociación entre virus del papiloma humano-VPH y este cáncer y sus lesiones precursoras es fuerte, consistente y específica).

La citología vaginal o prueba de Papanicolau es una de las ayudas diagnósticas más importantes de la medicina moderna. No es dolorosa ni invasiva, es rápida y sencilla, y no es necesaria una preparación especial, salvo algunas simples indicaciones a llevar a cabo dos días antes de su realización. Es útil para detectar el cáncer de cuello uterino en sus primeras etapas, lesiones precancerosas, y la presencia de VPH (factor de riesgo cuya existencia es necesaria para el cáncer de cérvix), ya que no se ha demostrado un papel definitivo de

### Correo para correspondencia

Maria José Veleiro Tenreiro. CS Ventorrillo (A Coruña)

Maria.jose.veleiro.tenreiro@sergas.es

Cristina Iglesias Díaz CS Mera.Rua de la Lagoa s/n 15177 Mera (Oleiros)  
cristina.iglesias.diaz@sergas.es

ACO, tabaco y multiparidad en el desarrollo de neoplasia en mujeres infectadas, aunque sí suponen un mayor riesgo de infección por VPH<sup>1</sup>. Debido a la regularidad de su realización, actualmente las lesiones preinvasivas cervicales se detectan con más frecuencia que el cáncer invasivo, las muertes por éste han disminuido considerablemente, y la detección inicial de estas lesiones mejora las posibilidades de un tratamiento exitoso. Su importancia aumenta debido al hecho de que los cambios precancerosos y los tumores cancerosos en sus primeras etapas son asintomáticos<sup>2</sup>.

El uso de técnicas de biología molecular en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que entre un 2 y un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH en el cuello uterino. La prevalencia de VPH cervical en la población general española se estima que oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa. Este dato concuerda con la baja incidencia de cáncer de cérvix en España, que es también una de las más bajas del mundo, como se demuestra en una estimación basada en estudios de prevalencia de VPH en población general en dos áreas urbanas de Cataluña<sup>3</sup>. En estudios realizados en otros países europeos la presencia de HPV en mujeres asintomáticas es alrededor de un 16%, como ocurre en un estudio realizado en 1992 en Génova (Italia), donde la prevalencia es de un 15.9% en mujeres de 30 años o menos, llegando al 27.3% en las mayores de dicha edad<sup>4</sup>.

Obviamente, el detectar lesiones precancerosas es el objetivo principal para la realización del estudio citológico. Sin embargo, existen otras patologías a considerar, tales como vaginosis, vaginitis, e infecciones bacterianas específicas.

Este hecho tiene importancia, en el caso de la infección por Chlamydia, bacteria relativamente común, capaz de infectar el aparato reproductor femenino, y que se contrae por contacto sexual. Se sabe que a largo plazo causa inflamación pélvica que puede conducir a infertilidad, aunque algunos estudios recientes no pueden demostrar un mayor riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con infección actual o pasada por Chlamydia<sup>5</sup>. La infección puede ser sintomática, pero muchas mujeres no saben que están infectadas salvo que se analice la muestra recogida en la prueba de Papanicolaou<sup>6</sup>.

La citología cervico-vaginal o test de Papanicolaou es una prueba fácil de aprender y realizar, barata y rápida por lo que justifica la importancia de la realización de la misma en el ámbito de atención primaria, donde se ofrece una cobertura asistencial específica y accesible. Por otro lado un meta-análisis sobre 26 trabajos, demostró que su especificidad para la detección de una CIN I o más avanzada es del 73% y la sensibilidad es del 75%, aumentando esta última si se trata de un programa de cribado citológico<sup>3</sup>.

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de las alteraciones detectables al realizar un estudio citológico en una

población urbana que acude a un centro de atención primaria para dicho estudio, y observar la relación existente con otros factores como la edad o el motivo de solicitud de la citología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal observacional realizado en el C. S. Ventorrillo, en la consulta del Programa de Atención a la Mujer, perteneciente a la Xerencia Atención Primaria de A Coruña, con respecto a la solicitud y a la realización de citologías cervicales. La población es de aproximadamente 7500 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años. Los datos fueron recogidos durante el período Enero 2004-Diciembre 2006, se incluyeron las 1089 mujeres dentro del intervalo de edad referido anteriormente. Se han tenido en cuenta los resultados de las muestras de las mujeres que accedieron voluntariamente a la consulta por distintos motivos (anticoncepción, embarazo, y citologías de control de pacientes que no desean acudir al ginecólogo y que deben realizar la prueba por prevención). Dichas muestras fueron recogidas por la matrona y por dos médicos del C. Salud, siendo remitidas al laboratorio de anatomía patológica del Hospital Juan Canalejo, conociéndose el resultado al cabo aproximadamente de un mes. Si en la consulta la paciente refirió algún síntoma (prurito, escozor) se realizó una toma para realizar un frotis en fresco y observarlo al microscopio.

Nos basamos en el Documento de Consenso "La infección por papilomavirus" de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO (2002) (3) y usamos la Clasificación Citológica: Sistema Bethesda<sup>7</sup> (Tabla 1).

TABLA 1

Pautas mínimas de cribado

<b>Poblacional</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Edad: 25-64 años.</li><li>- Intervalo: citología cada 3 años.</li><li>- Opción sujeta a validación y disponibilidad: añadir Test de VPH a los 35 años.</li></ul>
<b>Oportunista</b> (cobertura de demanda asistencial)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Primer control, a cualquier edad.</li><li>- Citología y colposcopia simultáneas. A partir de los 35 años: añadir Test de VPH. &amp; Tras tres citologías anuales satisfactorias y negativas y sin factores de riesgo pasar el intervalo de cribado a 3 años. &amp; Con factores de riesgo, o cambios en las circunstancias personales y/o de pareja, seguir con controles anuales. &amp; Citología negativa y test de VPH positivo: control al año con ambas técnicas. &amp; Citología positiva: ver pautas de conducta recomendadas.</li></ul>

Análisis Estadístico: la base de datos creada se exportó al editor del paquete estadístico SPSS 12.0. Se realizó un análisis preliminar para detectar incongruencias y factores fuera de rango. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se comprobó que la variable edad no presentaba una distribución normal ( $p=0.001$ ). Por tal motivo se ha empleado la mediana con su correspondiente desviación cuartil. Se llevó a cabo un análisis univariante, describiéndose las variables cualitativas por la frecuencia absoluta y por porcentajes, y un análisis simple de relación o bivalente (tras recodificar estas variables), aplicando el test estadístico Chi-Cuadrado.

## RESULTADOS

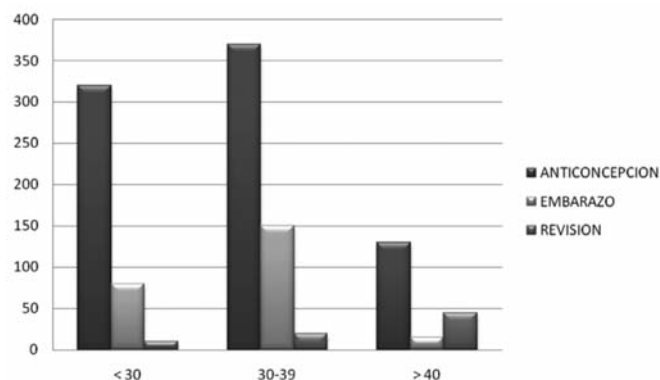
La edad mediana de la muestra fue de 32 años, con una desviación cuartil de 4.7.

El motivo de solicitud de citología más frecuente es la **anticoncepción**, que representa un **74.3%**, seguido del **embarazo** 21.5%, y por último de la **revisión** 4.2%.

Si tenemos en cuenta la edad y el motivo por el que se realiza la citología, encontramos que en todos los grupos de edad es más frecuente la anticoncepción, especialmente en el grupo de mujeres menores de 30 años (81.0%), seguido del embarazo (18.5%); y entre 30-39 años (28.5%), mientras que en las de 40 años o más es la revisión (21.4% frente a un 6.5% de solicitudes por embarazo); y estas diferencias son estadísticamente significativas (Gráfico 1).

GRÁFICO 1

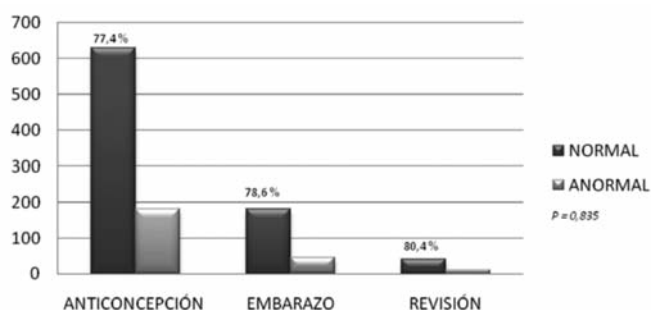
Motivo de solicitud en función de la edad



En cuanto al resultado de la citología- motivo de solicitud, objetivamos que de las mujeres que acuden a revisión el 80,4% tienen un resultado normal, en las que se realiza por embarazo un 78,6% y en las que se realiza por anticoncepción un 77,4%; siendo más elevado el porcentaje de citologías patológicas en este último grupo (22,6%). No se han encontrado diferencias significativas ( $p=0.835$ ) (Gráfico 2).

GRÁFICO 2

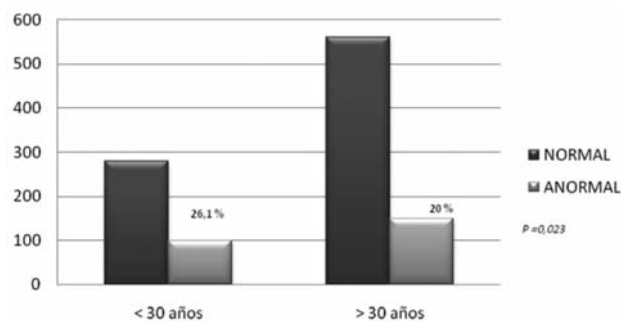
Motivo de solicitud en función de la edad



Al relacionar la edad (<30, 30-39, y >40) y los resultados de la citología, en todos los grupos resultó más frecuente la normalidad. El mayor porcentaje de patología aparece en las mujeres de menos de 30 años (26.1%), aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de edad ( $p=0.061$ ). Sin embargo si ponemos el punto de corte en 30 años, encontramos un mayor porcentaje de citologías alteradas (26,1%) en menores de 30 años, frente al 20.0% en pacientes mayores de 30 años y esta diferencia fue significativa. ( $p=0.023$ ) (Gráfico 3).

GRÁFICO 3

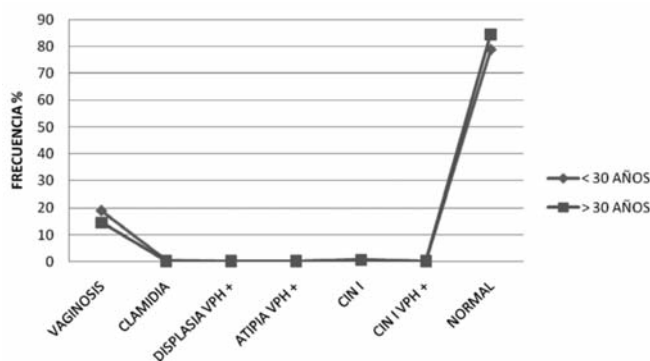
Resultados en función de la edad



El hallazgo citológico más frecuente corresponde a la **vaginosis** sin filiar (**16.2%**). Si relacionamos esto con la edad, vemos que tanto en las mujeres menores de 30 años (19,0%), como en las de 30 ó más años (14,5%), sigue siendo la vaginosis sin filiar la entidad más frecuente, pero no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.127$ ). En el total de la muestra nos encontramos con los siguientes hallazgos: un **0.3%** de **Chlamydia**; un **0.1%** de **displasia con VPH positivo**; un **0.1%** de **atipia con VPH positivo**, un **0.6%** de **CIN I**, y un **0.1%** de **CIN I con VPH positivo**. La vaginitis sin filiar supone un 1.2% de los casos, la presencia de vaginosis con CIN I aparece en el 0.1%, y la vaginosis con atipia y/o displasia sin filiar en el 0.3% (los porcentajes se refieren al 100% de las pacientes, incluyendo las que han presentado un resultado normal y un resultado anormal). En ninguno de estos casos se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad (Gráfico 4).

GRÁFICO 4

Tipo de anormalidad en función de la edad



Por el contrario, si agrupamos los posibles resultados anormales en cuatro categorías, vemos que la más frecuente es la **vaginitis y/o vaginosis** (18.6%), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad: **22.6%** en < 30 años, **16.4%** en  $\geq$  de 30 años. ( $p=0.24$ ). Por último también es más frecuente la presencia de **displasia y/o atipia** en  $\geq 30$  años, y la presencia de ambas anomalías (vaginitis y/o vaginosis y displasia y/o atipia) en < de 30 años.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia de mujeres con resultado normal en la citología es del 77,8%, siendo más alta en el grupo de mujeres de 30 años o más (80% frente a 73.9%), lo que concuerda con los hallazgos de otros estudios<sup>8</sup>. Sin embargo el motivo de realización de la prueba difiere de los datos encontrados en dichos estudios: el porcentaje más alto lo encontramos en la anticoncepción en general (74.3%), y esto es independiente de la edad, (en las mujeres de 40 años o más es de 72%).

Al valorar el resultado citológico en función del motivo de solicitud, no encontramos diferencias significativas: el motivo de realización de la prueba no influye en el resultado esperado.

Analizando la patología en la muestra en general, observamos que la mayor prevalencia corresponde a la vaginosis sin filiar (16.2% del total de las Mujeres estudiadas), con un porcentaje de vaginitis sin filiar del 1.2%. En estudios que incluyen a mujeres sintomáticas la prevalencia de ambas entidades es similar, a diferencia de lo que ocurre en nuestro estudio<sup>9</sup>.

La prevalencia del HPV es de un 0.4%, y de CIN I en un 0.8%. Cabe destacar que esto no concuerda con lo encontrado en otros estudios realizados (prevalencia de infección por HPV aproximadamente del 3-6% en España, y del 16% en el resto de Europa)<sup>3,4</sup>, esto podría deberse al hecho de que las citologías en nuestro caso se han realizado en una consulta de Atención Primaria, donde la mayoría de las mujeres eran asintomáticas y sin antecedentes de interés, acudiendo a consulta especializada de Ginecología aquellas mujeres con factores de riesgo y/o síntomas, pero también debemos de reflexionar y valorar si estamos captando a la población de riesgo, que es la principal subsidiaria de actividades preventivas encaminadas a disminuir la prevalencia de estos procesos y a su detección precoz.

Si tenemos en cuenta la edad no existen variaciones al respecto analizando todas las posibles anomalías, sin embargo si agrupamos estas anomalías en cuatro categorías (sin anomalía, displasia y/o atipia, vaginosis y/o vaginitis, coexistencia de ambas) encontramos diferencias en la presencia de displasia y/o atipia, siendo mayor la prevalencia en las mujeres de 30 años o más (3.2% frente a 2.3%). Esto tampoco concuerda con otros estudios, en los que se objetiva una prevalencia más alta en las mujeres de 30 o menos años<sup>4</sup>.

Si hablamos de la existencia de vaginosis y/o vaginitis, la mayor prevalencia la encontramos en las mujeres menores de 30 años (22.6% frente a 16.4%), siendo más frecuente la presencia de Actinomyces y Trichomonas (0.5% en cada caso) y de Chlamydia a continuación (0.3%), sin evidenciarse diferencias en los distintos grupos de edad. En algún estudio, dentro de las infecciones bacterianas más frecuentes también se encuentra la Trichomona<sup>10</sup>, mientras que en otros se evidencian S. Agalactiae, Enterococcus Faecalis y E. Coli, en ambos casos en mujeres sintomáticas<sup>11</sup>.

Por último, se ha asociado la presencia de vaginosis bacteriana con un aumento del riesgo de prevalencia e incidencia de infección con HPV, pero no con la duración de infección o desarrollo de CIN<sup>11</sup>. En nuestro estudio la prevalencia de vaginosis bacteriana y HPV a la vez es igual a la de vaginosis bacteriana y CIN (0.1%), y la coexistencia de vaginosis y/o vaginitis y displasia y/o atipia es de 0.7%, siendo más frecuente en las mujeres menores de 30 años.

## PUNTOS CLAVE

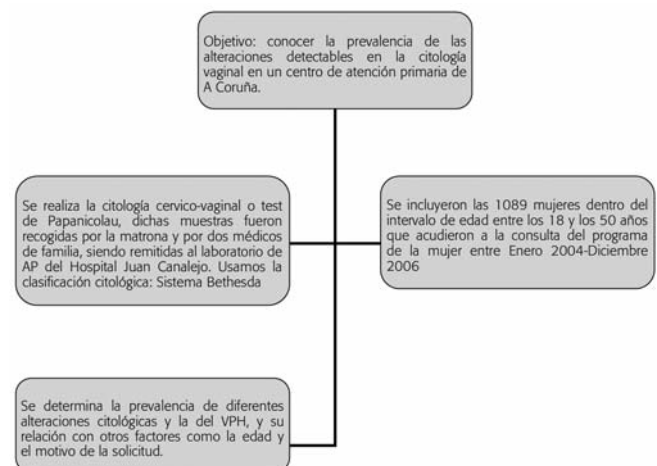
### Hechos conocidos hasta el momento

1. La evidencia científica sobre asociación entre virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras es fuerte, consistente y específica.
2. La citología vaginal o test de Papanicolaou es útil para detectar el cáncer de cuello uterino en sus primeras etapas, lesiones precancerosas, y la presencia de VPH.
3. La prevalencia de VPH cervical en la población general española se estima que oscila entre 3-6%, siendo una de las más bajas de Europa, y concuerda con la baja incidencia de cáncer de cervix en España.

### Aportaciones de este estudio

1. La prevalencia de VPH en nuestro estudio (0,4%) es más baja que la encontrada en otros estudios.
2. El hallazgo más frecuente en nuestro estudio fue la vaginosis sin filiar; no encontramos diferencias significativas en relación con la edad ni con el motivo de realización de la citología.

## ESQUEMA DO TRABALLO





## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shields T. S., Brinton L. A., Burk R. D., Wang S. S., Weinstein S. J., Ziegler R. G., Studentsov Y. Y., McAdams M., Schiffman M. A Case-Control study of risk factors for invasive cervical among U.S. women exposed to oncogenic types of human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Oct.; 13(10):1574-82.
- 2.- Cáncer de Cérvix. American Cancer Society, Inc Rev 2005.
- 3.- Documento de Consenso: La infección por papilomavirus. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia S.E.G.O. 2002. Disponible en [www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf](http://www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf).
- 4.- Centurión M.G., Puppo A, Merlo D. F., Pasciucco G., Cusimano E. R., Siritto R., Gustavino C. A. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in asymptomatic population. *BMC Infect Dis* 2005; 5:77.
- 5.- Watts D. H., Fazari M., Minkoff H., Hillier S. L., Sha B., Glesby M., Levine A. M., Burk R., Palefsky J. M., Moxley M., Ahdieh-Grant L., Strickler H. D. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. 20th International Papillomavirus Conference, París, 4-9 October 2002 (poster P124).
- 6.- Marzo-Castillejo M., Cierco Peguero P., Del Cura González I. Prevención del cáncer de cérvix. *Aten Primaria* 2005; 36(6):328-33.
- 7.- Clasificación citológica: Sistema Bethesda 2001. Boletín N° 11 Enero 2001. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia AEPC. Disponible en [www.aepcc.org/03boletin.html](http://www.aepcc.org/03boletin.html).
- 8.- Ordóñez Gómez M. Vaginal cytology. Prevention and good health. *Survey PROFAMILIA* 1995 Jun; 12(25):59-72.
- 9.- Sami S., Baloch S. N. Vaginitis and sexually transmitted infections in a hospital based study. *J Pak Med Assoc* 2005 Jun.; 55(6):242-4.
- 10.- Plitt S. S., Garfein R. S., Gaydos C. A., Strathdee S. A., Sherman S. G., Taha T. E. Prevalence and correlates of Chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, trichomonas vaginalis infections, and bacterial vaginosis among a cohort of young injection drug users in Baltimore, Maryland. *Sex Transm Dis* 2005 Jul.; 32(7):446-53.
- 11.- Dybas I., Sidor-Wojtowicz A., Koziol-Montewka M. Bacterial flora and mycosis of the vagina in women with symptoms of vaginal inflammation. *Ginekol Pol* 2005 May; 76(5):385-90. Polish.

**DOBUPAL  
RETARD**  
VENLA FAXINA  
LA REMISIÓN ES LA SALIDA

estar con  
mis hijos  
felicidad mejor  
del día!

EFICACIA EN  
DEPRESIÓN

En depresión,  
usted puede marcar  
la diferencia.

- **Dobupal Retard<sup>®</sup>, antidepressivo de acción dual:** inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- **Dobupal Retard<sup>®</sup>, tratamiento de elección en pacientes:** con depresión endógena<sup>(1)</sup> con depresión recurrente<sup>(2,3)</sup> con depresión resistente a ISRS<sup>(4,5)</sup> depresivos somatizadores<sup>(6,7)</sup>

**10** AÑOS DE  
ÉXITO  
Evidencia  
Científica



**Almirall**

Soluciones pensando en ti

[www.almirall.es](http://www.almirall.es)



**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. Trastorno 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 precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. 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 deberían 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 afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DOBUPAL Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con DOBUPAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática debe considerarse reducciones adicionales de la dosis. Pacientes de edad avanzada No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. Uso en pediatría No se ha establecido la inocuidad y eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y, por tanto, no se recomienda su empleo en este grupo de edad. Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado 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. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAOs; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAOs reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier IMAO. 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. 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 Trastorno 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. 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. 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 estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p. ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, 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 (IMAO) Se han notificado reacciones adversas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. 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 los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o litio. Indinavir Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la Cmax para indinavir. Indinavir no afectó 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 Cmax, 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, incrementó el AUC, Cmax y Cmin 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 principio activo (suma de risperidona más 9-hidroxi-risperidona). 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 farmacodinamia 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 Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico). Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. Inhibidores o inductores de los enzimas hepáticos La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de DOBUPAL Retard (venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. Triptófano La administración concomitante de DOBUPAL Retard (venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor incidencia 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 vitro. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y 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 solo 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. Uso en pediatría La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas, por lo que su uso está contraindicado. 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: Frecuentes: 1% Poco frecuentes: 0,1% y < 1% Raras: 0,01% y < 0,1% Muy raras: < 0,01%. Generales Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilidad. Muy raras: Anafilaxis. Sistema Cardiovascular Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación. Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia. Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes). Sistema Digestivo Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Bruxismo. Sistema Hematológico/Linfático Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. Raras: Sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raras: 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: Trastornos de la función hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: Hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Sistema Nervioso Frecuentes: Sueños anormales, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía. Raras: Convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Muy raras: Agitación, delirio. Sistema Respiratorio Frecuentes: Bostezos. Muy raras: Eosinofilia pulmonar. Piel y anejos Frecuentes: Sudoración. Poco frecuentes: Rash, alopecia. Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Organos sensoriales Frecuentes: Anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto. Sistema Urogenital Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención). Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria. 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, dolor de cabeza, 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. 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 antidotos específicos para venlafaxina. **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 (éste 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-ACLAR/Aluminio. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blísters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blísters 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 PRODESARMA, 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 REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2003 Mod. FT.08.1 (04/03/03). **11. Presentación y PVP:** DOBUPAL Retard 75 mg 30 cápsulas: 38,00€ PVP IVA 4%. DOBUPAL Retard 150 mg 30 cápsulas: 62,5€ PVP IVA 4%. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. **12. FECHA ELABORACIÓN MATERIAL:** JUNIO 2006. Almirall es una marca registrada de Almirall Prodesarma, S.A.

**Bibliografía:** (1) Lecrubier Y. Clinical utility of venlafaxine in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995 Mar; 10 Suppl 2:29-35. (2) Montgomery SA et al. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:328-336. (3) Nadia Kunz et al. Venlafaxine to prevent recurrent MDD. P025-11, IFMAD, Montecarlo 2000. (4) Kelsey JE. Clinical perspective on achieving and maintaining remission in depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 26:16-21. (5) Gutierrez MA, Stimmel GI, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 Update. *Clinical Therapeutics.* 2003; 25(8):2138-2154. (6) Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. *Clinical Therapeutics* 2002; 24 (7): 1194-2000. (7) M.-F. POIRIER and P. BOYER. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY* (1999), 175, 12-16. (8) Ticknor CB. Pharmacological considerations in treating depression: a patient-centered approach. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2004;10(2)(suppl-a):58-15 (9) Eutsuath R, Zhang J, Remission of depressive symptoms in patients treated with venlafaxine or SSRI. Poster presented at the World Congress of Women's Mental Health; March 17-20, 2004; Washington, DC. (10) Fichta técnica. (11) Barcia D, Agüera L, Ayuso JL, Baca E, Gutierrez Fraile M, Carrasco JL. Objetivo Remisión. El tratamiento efectivo de la Depresión. Madrid: Aula Médica 2001. (12) Bernardo M. Venlafaxinaretard: perfil de seguridad y adherencia terapéutica en el tratamiento de la Depresión. *Actas Esp Psiquiatría* 2000; 28 (Suppl. 1): 28-33. (13) Salinas E., for de venlafaxine XR 367 study group. Once-daily venlafaxine XR versus paroxetine in outpatients with major depression. *ECNP Congress, Paris 1998.* (14) G.M. McPartlin, A. Reynolds, C. Anderson, J. Casoy. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1.998:127-132. (15) Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of never generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry.* 2002 Sep; 14 (3): 175-82. Review.

Los datos personales necesarios para poderle entregar este material promocional están recogidos en un fichero cuyo responsable es Almirall Prodesarma, S.A., que los utilizará para la gestión comercial únicamente interna. Usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición simplemente escribiendo a Almirall Prodesarma, S.A., Ronda General Mitre, 151. 08022-Barcelona.