



INDICE

- HEPATITIS C Y ENFERMEDAD MENTAL: UNA REVISIÓN
- UNA ECUACIÓN PARA AJUSTAR LOS NIVELES DE VALPROICO
- DESCONTINUACIÓN DE BENZODIACEPINAS EN ATENCIÓN PRIMARIA
- TABACO Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS
- ADIOS AL LEXATÍN 6 MG
- VALBENZAZINA PARA LA DISCINESIA TARDÍA
- INDICADORES DE RESPUESTA A CLOZAPINA
- NIVELES DE LITIO EN EL AGUA DE CONSUMO Y PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN ADOLESCENTES
- MEDICAMENTOS PELIGROSOS EN SU PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- BOLETÍN FARMACOVIGILANCIA PAIS VASCO
- MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON ANTIPSICÓTICOS: SEGUIMIENTO DE LAS GUÍAS CLÍNICAS
- HERRAMIENTA PARA EVALUAR EL RIESGO CARDIACO DE LOS FÁRMACOS
- INTERACCIONES

HEPATITIS C Y ENFERMEDAD MENTAL: UNA REVISIÓN

Current Psychiatry, en su número de marzo, publica una revisión y actualización sobre el tema a la luz de los nuevos tratamientos disponibles.

Table 1

HCV in patients with psychiatric illness: Clinical highlights

Chronically mentally ill patients have higher rates of HCV infection
Patients should be counseled on risk factors for transmission (IV drug abuse, unprotected intercourse) and referred, when appropriate, for laboratory evaluation
All patients born between 1945 and 1965, whether risk factors are present or not, should be screened once for HCV
Treatment of HCV with IFN is associated with increased risk of depression. However, this is not an absolute contraindication to the use of IFN in patients with mental illness
Patients at higher risk of IFN-induced depression should be stabilized before initiating IFN and undergo close psychiatric monitoring throughout treatment. Selective serotonin reuptake inhibitors are safe and effective for IFN-induced depression
Because of their relative lack of neuropsychiatric side effects, IFN-free regimens employing direct-acting antivirals could be a safer alternative for patients with mental illness. Use of these newer regimens may be limited by cost and insurance formulary restrictions
Issues related to psychiatric comorbidity and supporting treatment adherence will continue to occupy psychiatrists involved in the care of these patients
HCV: hepatitis C virus; IFN: interferon

Entre las recomendaciones que se citan están, además de la clásica de pedir de forma sistemática serología a pacientes con factores/conductas de riesgo, la de realizarla a todos los pacientes nacidos entre 1945 y 1965, tengan o no factores de riesgo.

Siguiendo las recomendaciones de la *American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America*, se recomienda tratar a todas las personas que padezcan infección con VHC crónica. Hasta fechas recientes el tratamiento estándar se basaba en la combinación de Interferon pegilado y ribavirina (PEG-IFN), con éxitos terapéuticos que alcanzaban el 40-50%. Con la llegada de los nuevos antivirales (*direct-acting antivirals DAAs*) que incluyen simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, y la combinación de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir y dasabuvir (Viekira Pak), las perspectivas terapéuticas han cambiado de forma muy relevante, con éxitos terapéuticos que superan el 90%, administración oral,

duración mucho menor el tratamiento y mejor tolerancia, aunque a costa de un coste, valga la redundancia, que ha puesto a prueba las arcas de los servicios públicos de salud.

Los ensayos clínicos con DAAs no parecen mostrar riesgos elevados de síntomas psiquiátricos asociados, al contrario que el Interferón, lo que ha incrementado de forma muy significativa el número de pacientes con enfermedades psiquiátricas graves candidatos a tratamiento. En todo caso el tratamiento del VHC genotipo 3 todavía incluye tratamiento con Interferón, con los riesgos asociados de depresión conocidos. El artículo repasa también las posibles interacciones farmacológicas entre psicofármacos y DAAs.

UNA ECUACIÓN PARA AJUSTAR LOS NIVELES DE VALPROICO

Esto es también del Current. Y lo que propone es el

Table 1
Relationship between free valproic acid fraction (α) and serum albumin concentration

Albumin (mg/L)	α (%)
4.2	6.5
4.1	6.8
4.0	7.3
3.9	7.9
3.8	8.5
3.7	9.1
3.6	9.8
3.5	10.5
3.4	11.3
3.3	12.1
3.2	13.0
3.1	14.0
3.0	15.0
2.9	16.2
2.8	17.4
2.7	18.7
2.6	20.1
2.5	21.6
2.4	23.2
2.3	24.9
2.2	26.8
2.1	28.9
2.0	31.0
1.9	33.3
1.8	35.8

Source: Adapted from reference 3

uso de una ecuación para saber si los niveles de valproico son demasiado altos o demasiado bajos. El rango terapéutico aceptado usualmente oscila entre los 50 y los 125 $\mu\text{g/mL}$. El ácido valproico se une con alta afinidad con la albúmina, lo que resulta en concentraciones de valproico libre de entre 5 a 15 mg/L responsables de su efecto terapéutico.

Box
VPA correction equations

Normalized total VPA concentration:
 $C_N = \alpha_f C_T / 6.5$

VPA free fraction (%):
 $\alpha_f = C_f / C_N$

Equation definitions:
 C_N : normalized concentration of total VPA
 α_f : VPA free fraction
 C_T : measured total drug concentration of VPA
 6.5: free fraction of VPA: albumin of 4.2 mg/L (normalized)
 C_f : measured free drug concentration of VPA

VPA: valproic acid
 Source: Adapted from reference 3

Monitorizar, pues, niveles totales de valproico en pacientes con hipoalbuminemia puede aparentar la presencia de niveles subterapéuticos y dar lugar a ajustes de la dosis que pueden llevar a toxicidad. Así que estos compañeros proponen una ecuación correctora para normalizar las concentraciones totales de Valproico <75 $\mu\text{g/mL}$ en suero en pacientes con hipoalbuminemia.

RETIRADA DE BENZODIACEPINAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Este estudio-ensayo clínico explora la efectividad a largo plazo (36 meses) de dos tipos de intervenciones en atención primaria para la retirada del tratamiento con benzodiazepinas en pacientes tratados de forma crónica. Ambas intervenciones, que se basan en procedimientos estructurados con reducciones paulatinas de las dosis y diversos niveles de seguimiento e información escrita, se probaron eficaces y la mayoría de los pacientes que lograron la suspensión en un seguimiento de un año seguían libres de benzodiazepinas a los tres años, sin efectos significativos sobre el sueño, la ansiedad o síntomas depresivos. El estudio, publicado

en British Journal of General Practice, ha sido realizado por un grupo de investigadores de Baleares, Cataluña y Valencia.

TABACO Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Esta es una revisión sistemática que publica Annals of General Psychiatry acerca de los efectos del hábito de fumar sobre la farmacocinética de los distintos antidepresivos (ATD). En general tenemos bastante conciencia de la influencia del tabaquismo sobre los niveles plasmáticos de los antipsicóticos, como la clozapina por ejemplo, pero no lo solemos tener tanto en cuenta (me parece), en el caso de los ATD. La revisión concluye que hay evidencia de que fumar reduce los niveles plasmáticos de fluvoxamina, mirtazapina y trazodona. Y que existe escasa evidencia de sus efectos sobre otros ATD.

ADIOS AL LEXATÍN 6 MG



Como viene siendo costumbre, de esto nos hemos enterado sobre la marcha, al intentar prescribirlo, y sin ningún anuncio e información previa. Lexatín, en su formulación de 6 mg aparece de baja desde el 8 de marzo.

Siguen disponibles, de momento, dos presentaciones de Bromazepam genérico de 6 mg.

Bot 2.0 PLUS LEXATIN (6 MG 20 CAPSULAS)

Datos generales | Consejos al paciente | Descripción | Información adicional | Histórico | Advertencias | Notas

Datos generales

Código Nacional:	7795612	Código EAN13:		Max. Envases/receta:	
PVPiva:	1,37 €	PYP(sin iva):	1,32 €	PVL:	0,88 €
Grupo Terapéutico ATC Nivel 3:	N05B ANSIOLITICOS			Precio facturación:	
Nivel 4:	N05BA Derivados de la benzodiazepina				
Nivel 5:	N05BA08 Bromazepam				
Grupo Terapéutico VMP:	BROMAZEPAM 6 MG CAPSULA				
Grupo Terapéutico VMPP:	BROMAZEPAM 6 MG 20 CAPSULAS				
Forma farmacéutica:	CAPSULAS	Laboratorio:	ROCHE FARMA		
Agrupación homogénea		PVL Referencia:	0,88 €	PVPiva Referencia:	
437 BROMAZEPAM 6 MG 20 CAPSULAS				Precio menor:	
				Precio más bajo:	
Agrupación homogénea CCAA de PAIS VASCO					
1783 BROMAZEPAM 6MG 20 CAPSULAS			PMBO		1,3
Otros Datos					
Fecha de Autorización:	01/12/1975	Fecha de Baja:	08/03/2017	Fecha inclusión SNS:	
Estado Nomenclator:	BAJA GENERAL			Fecha baja exclusión financiación individualizada:	
Estado autorización:	ANULADO			Fecha exclusión SNS:	
				Fecha de comercialización:	

VALBENZINA PARA LA DISCINESIA TARDÍA

La **FDA** ha notificado la aprobación de la valbenzina, un fármaco inhibidor selectivo del transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), emparentado por lo tanto, con la tetrabenazina. El producto, que se comercializará con el nombre artístico de Ingrezza, mostró su eficacia en un ensayo de seis semanas de duración en el que participaron 2345 pacientes. En comparación con el grupo que recibió placebo, quienes tomaron valbenzina experimentaron una mejoría en la intensidad de los movimientos involuntarios. La mejoría persistió tras 48 semanas de tratamiento.

INDICADORES DE RESPUESTA A CLOZAPINA

Comentamos un artículo ([Kim D. Indicators of response to clozapine treatment. Ment Health Clin \[Internet\] 2015; 5\(2\)74-4. DOI: 10.9740/mhc.2015.03.074](#)) publicado hace dos años que aborda la importante cuestión de si es posible conocer de antemano qué pacientes se beneficiarían con claridad de un tratamiento con clozapina. La pregunta es importante, porque a pesar del efecto benéfico del producto, la respuesta puede ser incompleta, pobre o nula

hasta en más del 50% de los pacientes, según algunos estudios. Saber de antemano dónde está indicado el producto permitiría centrar su uso en personas que sin duda se beneficiarían de él, y de esta manera no se

TREATMENT-RESISTANT THOUGHT DISORDERS



REVIEW OF DRUGS/PHARMACOTHERAPY

Indicators of response to clozapine treatment

Dongmi Kim, PharmD, BCPS, BCPP^a

How to cite: Kim D. Indicators of response to clozapine treatment. Ment Health Clin [Internet] 2015; 5(2)74-4. DOI: 10.9740/mhc.2015.03.074.

expondría innecesariamente a riesgos a quienes pudiera de antemano sospecharse que no iban a responder satisfactoriamente. Kim se esfuerza en determinar si contamos con indicadores que permitan establecer un pronóstico de utilidad, pero concluye que por ser los estudios escasos y con un número de pacientes limitado, no puede afirmarse que contemos con una orientación adecuada. Con todo, recogemos algunos indicadores que según la bibliografía sugieren mejor respuesta y que por tanto nos podrían animar a usar la clozapina con mayor frecuencia que lo que es habitual:

- Mayor intensidad sintomática de la enfermedad psicótica (indicador potente)
- Varones tienen mejor respuesta que mujeres
- Inicio relativamente tardío de la enfermedad: mejor respuesta que inicio temprano
- Sintomatología extrapiramidal con otros productos: Mejor respuesta global a clozapina
- Mejor funcionamiento premórbido
- Subtipo paranoide de la esquizofrenia
- Elevación de triglicéridos al comenzar el tratamiento con clozapina (se supone que conlleva una redistribución de la clozapina hacia lipoproteínas LDL con una liberación más sostenida de la molécula)

NIVELES DE LITIO EN EL AGUA DE CONSUMO Y PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN ADOLESCENTES

Este tema tan curioso lo han investigado unos japoneses, y publicado en el J Clinical Psychiatry. En realidad no es algo tan novedoso, porque ya se ha estudiado previamente, por ejemplo, la relación entre los niveles de litio en el agua corriente de consumo y las tasas de suicidio.



Adolescente hidratado y bien tranquilo y risueño

Estos caballeros han encontrado, en una muestra de más de 3000 adolescentes de 24 colegios distintos de una zona de Japón, que los niveles de litio presentes en el agua potable se correlacionan negativamente con síntomas depresivos y comportamientos violentos en los adolescentes.

Desde luego, el Litio sigue siendo un fármaco muy sorprendente, desde aquellos tiempos en los que se vendía agua "litiada". Por cierto el agua de mar contiene aproximadamente 0.17 ppm de litio. Los ríos generalmente contienen 3 ppb, mientras que el agua mineral contiene

0.05-1 mg de litio por litro. Las aguas procedentes de balnearios como Karlsbad, Marienbad y Vichy parecen tener concentraciones superiores.

De confirmarse estas cosas lo suyo sería que salud pública tomara cartas en el asunto, especialmente en los pantanos del Zadorra, Orduñe y similares.



MEDICAMENTOS PELIGROSOS EN SU PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

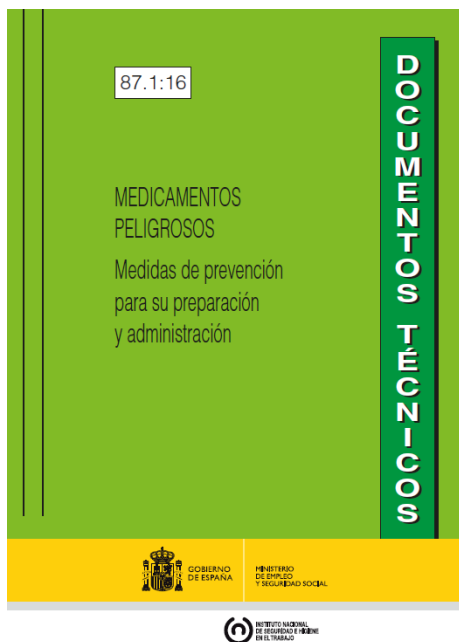
Un documento del Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo editado en septiembre del pasado año alerta acerca de los riesgos para la salud de los profesionales que manipulan fármacos, y establece recomendaciones específicas. Llama la atención que un documento de este tipo haya pasado aparentemente desapercibido, al menos a pie de obra, aunque también quizás es prudente darse algo de tiempo para "traducir" esas recomendaciones a la vida real, ya que en muchos casos pueden o parecen contradecir la práctica habitual.

La verdad es que resulta llamativo que para preparar y administrar un Risperdal Consta (Pág 68) sea necesario:

Preparar en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado

Estamos casi seguros de que desde la comercialización del producto, en julio hará 14 años, no ha sido esta la manera estándar de prepararlo. Y en [la ficha técnica](#) nada se dice de que sea esta la forma de hacer las cosas, lo cual abre un rico horizonte de posibilidades de reclamación si alguien piensa que cualquier problema de salud que tenga puede deberse a una microesfera de risperidona que se le ha transferido inadecuadamente.

Y así hay todo un listado de precauciones con medicamentos que administra enfermería o



prepara el fármaco. No hay muchos psicofármacos, pero sí hay productos que podrían llegar a prepararse y dispensarse en los hospitales de la red. Ahora, lo que parece también llamativo es que salvo los productos que requieran preparación específica, algunos de estos medicamentos se manejan, parten o administran en casa por parte de pacientes o allegados. Y con mucha más frecuencia y duración de la exposición de lo que pueda representar para los profesionales. Es decir, que en materia de información sobre riesgos esto nos pondría a todos los prescriptores en evidencia porque no creo que nadie informe a los pacientes o allegados (pág 68, también), de que para manejar la risperidona en comprimidos hay que usar guante. Y muchos hemos recomendado usar medios comprimidos (que para algo vienen ranurados) cuando parece que no es una buena idea, según se desprende del hecho de que para eso es mejor recurrir a los budodispersables o a la solución.

En todo caso, es preocupante. Es un documento que puede dar lugar a un nivel de alarma inapropiado si se toma en serio sin merecerlo. Y que puede desvelar que no se toman medidas adecuadas preventivas si es que realmente merece tomárselo en serio y no lo hemos venido haciendo. Tampoco es moco de pavo que de ser sus recomendaciones dignas de consideración la difusión que ha tenido ha sido testimonial. Y, como colofón, no deja de ser algo de lo que se puede hacer un uso espurio. En todo caso nos consta que las diferentes organizaciones de Osakidetza están trabajando para revisar las recomendaciones y adaptarlas a la práctica asistencial en un grupo de trabajo multidisciplinar liderado desde salud laboral.

BOLETÍN FARMACOVIGILANCIA PAIS VASCO

El Nº 43, correspondiente al mes de abril, destacamos un par de cosillas. Una es un video explicativo de cómo registrar reacciones adversas a través de Osabide Global.



Y la notificación de actualización de las fichas técnicas por razones de seguridad por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos de Metilfenidato (priapismo asociado a cambios en la pauta del medicamento) y Olanzapina (riesgo infrecuente de síndrome de piernas inquietas).

RIESGO DE NEUMONÍA, BENZODIACEPINAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Publicado este mismo mes en el CMAJ. El estudio analiza el riesgo asociado entre el uso de benzodiazepinas y similares (medicamentos Z, Zopiclona, Zolpidem...) y riesgo de neumonía, específicamente en población con enfermedad de Alzheimer no residencializados, es decir, viviendo en su domicilio. El estudio, realizado en Finlandia, abarcó una población de casi 50.000 personas con enfermedad de Alzheimer y viviendo en la comunidad, de los que casi 9.000 habían estado expuestos a Benzodiazepinas o Zs. Los resultados

muestran una asociación entre el uso de dichos fármacos en esta población y el riesgo de ingreso hospitalario y/o muerte por neumonía.

MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON ANTIPSICÓTICOS: SEGUIMIENTO DE LAS GUÍAS CLÍNICAS





Lo publica [BMC Psychiatry](#), y es un estudio retrospectivo que evalúa el grado en el que los clínicos observan las recomendaciones acerca de la vigilancia del riesgo cardiaco (QT, por ejemplo) en sus pacientes en tratamiento con antipsicóticos. Lo que viene a decir es que los clínicos son más proclives a realizar pruebas básicas (EKG, iones) en pacientes que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos que si lo hacen con antipsicóticos clásicos, así como los que reciben medicación con mayor riesgo de alargamiento de QT. El estudio clasifica los distintos antipsicóticos en razón de su riesgo de alargamiento del QT y de provocar *Torsade de point (TdP)* utilizando la siguiente página:

HERRAMIENTA PARA EVALUAR EL RIESGO CARDIACO DE LOS FÁRMACOS



Y esta parte resulta interesante, ya que existe una página, [CredibleMeds](#), en Arizona, que mantiene un registro de fármacos clasificados por el riesgo de alargamiento del QP y TdP. Acceder al listado requiere registrarse, pero es rápido y gratuito.

The screenshot shows the CredibleMeds website interface. At the top, there is a banner for 'CredibleMeds Mobile Apps Available Now!' with icons for Apple, Android, and Windows. Below this, the text reads 'A Trusted Partner Providing Reliable Information On Medicines' and 'FOR EVERYONE | FOR HEALTHCARE PROVIDERS | FOR RESEARCH SCIENTISTS'. The main content area is titled 'Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP)'. It includes a paragraph explaining that drugs are placed into broad categories based on whether they can cause QT prolongation or TdP, and that these actions are highly dependent on the circumstances of each drug's use and each patient's clinical characteristics. Below the text is a search bar with the prompt 'Select Risk Category - or - Search for Drug of Interest:' and a 'Search' button.

AVAILABLE TDP RISK CATEGORIES
You can select multiple categories.

-  **Known Risk of TdP** [more info](#)
-  **Possible Risk of TdP** [more info](#)
-  **Conditional Risk of TdP** [more info](#)
-  **Drugs to Avoid in Congenital Long QT** [more info](#)

O sea, fármacos con riesgo conocido de provocar TdP, con riesgo posible, con riesgo condicionado (por ejemplo, asociados a otros fármacos que sumen riesgo), y fármacos a evitar en personas que tiene QT largo de forma congénita. Por probar con la clozapina:

Show <input type="text" value="10"/> entries		Export Options: <input type="button" value="Copy"/> <input type="button" value="Excel"/> <input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="PDF"/>			
Generic Name	Brand Names (Partial List)	Drug Class	Therapeutic Use	PubMed Search	Risk Category
Clozapine	Clozaril, Fazaclo, Versacloz	Antipsychotic, atypical	Schizophrenia	LINK	 

Showing 1 to 1 of 1 entries (selected from 219 total entries) First Previous 1 Next Last

O con escitalopram (en este caso no un antipsicótico, pero bueno, por mirar...)

Show <input type="text" value="10"/> entries		Export Options: <input type="button" value="Copy"/> <input type="button" value="Excel"/> <input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="PDF"/>			
Generic Name	Brand Names (Partial List)	Drug Class	Therapeutic Use	PubMed Search	Risk Category
Escitalopram	Cipralex, Lexapro, Nexito, Anxiset-E (India), Exodus (Brazil), Esto (Israel), Seroplex, Elicea, Lexamil, Lexam, Entact (Greece), Losita (Bangladesh), Reposil (Chile), Animaxen (Colombia), Esitalo (Australia), Lexamil (South Africa)	Antidepressant, SSRI	Depression (major), anxiety disorders	LINK	 

Showing 1 to 1 of 1 entries (selected from 219 total entries) First Previous 1 Next Last

Más allá de lo que esto quiera decir, la realidad es que según las guías parece que debiéramos solicitar una analítica y un EKG de base antes de comenzar tratamiento con antipsicóticos, y mantener controles durante el mismo.

INTERACCIONES

Algunos recursos de interés que nos envía Isabel Martínez:

- **e-lactancia**: revisa la compatibilidad de un fármaco con la lactancia, y está además en castellano
- **Credible Meds**: acabamos de comentarla más extensamente en el enlace anterior. *Risk Categories for Drugs that Prolong QT & induce Torsades de Pointes (TdP)*: requiere registro (gratuito). Lista actualizada de fármacos con riesgo de prolongación de intervalo QT y arritmias relacionadas. Mantenido por ACERT, organización sin ánimo de lucro localizada en la Universidad de Arizona.
- **BrugadaDrugs.org**: Consulta de fármacos seguros o de riesgo en pacientes con Síndrome de Brugada (síndrome de bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST y riesgo de arritmias ventriculares)
- **HIV Drug Interactions**: Liverpool HIV Pharmacology Group de la Universidad de Liverpool. Recursos relacionados con el tratamiento de VIH-SIDA; destacando un buscador de interacciones actualizado.
- **Búsqueda de interacciones**: Medscape, iDoctus (en castellano), ambas requieren registro, pero son gratuitas. Uptodate, accesible a través de la intranet.

©RSMB201520162017

Equipo editor: Anuntze Arana, Luis Pacheco, Juan Medrano, Pablo Malo, Jose Uriarte

Ha colaborado en este número: Isabel Martínez ☺

Si quieres participar en el boletín puedes enviar contenidos, noticias o información para su publicación a: josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus