



- VALPROICO Y EMBARAZO (igual te aburriramos, pero por favor, léetelo)
- ANTIPSICÓTICOS Y DEMENCIA
- OTRO FÁRMACO PARA LA DISCINESIA TARDÍA
- CARBIDOPA/LEVODOPA Y SÍNDROME DE DISREGULACIÓN DE DOPAMINA
- BACLOFENO, INFORMACIÓN DE SEGURIDAD
- DR GOOGLE Y SCREENING DE LA DEPRESIÓN

## VALPROICO Y EMBARAZO

Ya hemos hablado de este tema en repetidas ocasiones; en el número 23 (Junio 2017) recordábamos las recomendaciones vigentes y el procedimiento de registro en Osabide Global, en el Nº 14 (setiembre 2016) sobre su uso en la lactancia, y en el Nº 13 (agosto 2016) recogíamos el impacto de los casos de malformaciones fetales asociados a su uso en Francia, y de paso recordábamos los casos en tratamiento en la red y las recomendaciones asociadas. Similares informaciones han aparecido en el Nº 7 (febrero de 2016) y en el 0 (julio 2015).

No será por no ponernos pesados, pero es que el tema creemos lo merece. Así que volvemos a la carga, y esta vez es a cuento de la publicación en la Revista de Psiquiatría y Salud Mental (Vol. 10 .Núm. 3. Julio - Septiembre 2017) de un artículo en formato editorial y firmado por García Portilla y Bobes, *Recomendaciones preventivas sobre el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación para tener muy presentes*. Y quizás el matiz de “para tener muy presentes” no esté en absoluto fuera de lugar. Desgraciadamente el artículo no está directamente disponible en su texto completo, pero vamos a resumir un poco su contenido y recomendaciones.



**Revista de Psiquiatría y Salud Mental**  
Volume 10, Issue 3, July–September 2017, Pages 129-133



Editorial

**Recomendaciones preventivas sobre el uso de ácido valproico en mujeres embarazadas o con capacidad de gestación para tener muy presentes**

**Preventive recommendations on the use of valproic acid in pregnant or gestational women to be very present**

María Paz García-Portilla <sup>a, b</sup>, , Julio Bobes <sup>a, b</sup>

Desde hace ya tres décadas es conocido que el ácido valproico es teratogénico, con un riesgo de malformaciones congénitas importante, incluyendo defectos en el tubo neural, anomalías genitourinarias y músculo-esqueléticas, labio leporino y/o paladar hendido y defectos cardiacos, que podrían afectar al 10% de los recién nacidos (frente a un 2-3% de la población general). Distintos estudios han mostrado que entre un 30 y un 40% de los niños expuestos al ácido valproico en el segundo y tercer trimestre del embarazo en monoterapia presentaron signos de teratogénesis cognitiva y conductual, incluyendo TDAH y trastornos del espectro autista. Se han descrito también alteraciones cognitivas como retraso en la adquisición del lenguaje o reducción del cociente intelectual.

En octubre de 2014, el *European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la Agencia Europea del medicamento (EMA) recomienda restringir el uso de valproico en mujeres embarazadas o con capacidad para la gestación y emite una serie de recomendaciones, que incluyen:

- No utilizar valproico en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar en niñas, mujeres embarazadas o con capacidad para la gestación a menos que no exista alternativa terapéutica eficaz y/o tolerada.
- En los casos en los que el valproico sea la única opción posible, usar medidas contraceptivas efectivas.
- Proporcionar información completa y comprensible sobre los riesgos.
- Las mujeres que estén en tratamiento con valproico no deben interrumpirlo sin consultar a su médico
- El ácido valproico no debe utilizarse en el tratamiento preventivo de la migraña.

Casi 3 años después, en marzo de 2017, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), convocó a las sociedades españolas de psiquiatría (SEP) y neurología (SEN), así como a la federación española de epilepsia (FEDE) a una reunión específicamente sobre el uso de valproico en niñas y mujeres con capacidad de gestación, ante la evidencia de que ni la prescripción de valproico en esa población se había reducido de forma significativa, ni su uso se había acompañado de medidas contraceptivas efectivas, a pesar de los avisos desde 2014 desde la AEMPS en base a las recomendaciones del PRAC.

En marzo de 2017 el PRAC realiza una nueva revisión sobre el asunto para valorar la efectividad de las recomendaciones emitidas en 2014 en los distintos países europeos, y considerar intensificar las restricciones actuales, en un proceso que finalizará a finales de este año.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 March 2017  
EMA/144306/2017

## New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age

EMA to consider if risks of these medicines require further restrictions of use

Por su parte, la FDA ya alertaba de los riesgos teratogénicos del valproico allá por 2011 y establecía recomendaciones de no prescripción en este colectivo salvo fuerza mayor, y de hacerlo asociarlo a medidas contraceptivas eficaces. En 2013 la FDA modifica la clasificación del valproico de D (beneficio potencial en mujeres embarazadas aceptable pese a riesgos potenciales) a X (el riesgo en mujeres embarazadas sobrepasa cualquier beneficio potencial del fármaco).

Toda esta información, pese a lo reiterativo, es posible que siga siendo pertinente, teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC. En el caso de España, no tenemos constancia que la AEMPS haya actualizado en su web las nuevas notas informativas de la EMA (o no lo hemos sabido encontrar), ni se han publicado los datos sobre la efectividad de las medidas y recomendaciones adoptadas en España en 2014 (a diferencia de Francia y Reino Unido que ya comunicaron a la EMA la falta de efectividad de dichas recomendaciones) y a pesar de la reiterada información al respecto, el insuficiente conocimiento tanto de pacientes como de médicos sobre los riesgos y como estos afectan a las decisiones de prescripción. Hay que tener en cuenta también que las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del Trastorno Bipolar no incluyen información actualizada sobre este tema (salvo las BAP) por no estar actualizadas con posterioridad al 2014.

La citada guía de la BAP propone **tres ítems** para auditar las HC de pacientes con T Bipolar en estas circunstancias:

1. La prescripción está justificada por escrito en la HC.
2. Se ha informado a la paciente sobre los riesgos para su descendencia y esta la ha comprendido.
3. Se han ofrecido medidas de contracepción efectivas.

De hecho esta es la base fundamental del actual procedimiento recomendado en la prescripción en nuestro ámbito.

Recordar que en estos momentos tenemos 114 pacientes mujeres y en edad fértil en tratamiento con valproico prescrito y o mantenida la prescripción por parte de profesionales de la RSMB. Decir por otro lado que de estas 114 mujeres, únicamente 49 (menos de la mitad), cuentan con diagnósticos de Manía o Trastorno Bipolar. Las 65 pacientes restantes tienen más de 15 diagnósticos distintos, para los que por otro lado el valproico no cuenta con indicación. No debemos perder de vista que en estos momentos, si no se siguen las cautelas tantas veces expuestas, la prescripción de valproico a una mujer con capacidad de procreación tendría difícil defensa en una demanda o denuncia, y que dada la reiteración con la que la red ha divulgado los problemas asociados a su uso y las actuaciones a emprender, quien hiciera la prescripción tendría que acarrear con la responsabilidad. Se trata, pues, de un grave problema de seguridad para las pacientes y su descendencia y de responsabilidad profesional para los prescriptores.

#### **ANTIPICÓTICOS Y DEMENCIA**

Lo publica JAMA, en su sección de resumen/revisión de guías clínicas, en este caso la guía Clínica de uso de antipsicóticos para el tratamiento de la agitación y psicosis en demencia, [guía de la APA](#) editada en mayo de 2016. Reproducimos aquí un resumen de las principales recomendaciones:

1. La medicación antipsicótica sólo debe usarse para tratar la agitación y la psicosis en pacientes con demencia únicamente cuando los síntomas sean severos, originen situaciones de riesgo y/o un estrés y malestar significativos en la persona afectada.
2. Antes de instaurar tratamiento antipsicótico no urgente debe revisarse la respuesta a medidas no farmacológicas.
3. El tratamiento farmacológico debe usarse en la dosis más baja posible y ajustada para ser efectiva y tolerada
4. Si no se produce una respuesta clínica significativa tras 4 semanas de tratamiento a dosis adecuadas, la medicación debe ser reducida progresivamente hasta suspender.
5. En aquellos pacientes en los que sí se produzca respuesta clínica, debe intentarse reducir y suspender la medicación en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, salvo experiencia previa de recaída tras reducción/suspensión del tratamiento.
6. En aquellos pacientes en proceso de retirada de la medicación antipsicótica debe evaluarse la situación clínica al menos mensualmente durante el proceso de retirada, y al menos durante un periodo de 4 meses tras la retirada completa del tratamiento para identificar lo antes posible signos de recaída.
7. En ausencia de delirium, si está indicada la instauración no urgente de tratamiento antipsicótico, el haloperidol no debe ser usado como fármaco de primera indicación.

Según la revisión, la evidencia existente para el uso de antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la psicosis en pacientes con demencia sugiere que tienen una escasa utilidad, con mejores resultados significativamente para risperidona. La evidencia a favor de su uso en el manejo de síntomas conductuales y psicológicos en general también sugiere baja utilidad, en este caso con mejores resultados con el uso de aripiprazol.

### **JAMA Clinical Guidelines Synopsis**

September 19, 2017

## **Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia**

Daniel Yohanna, MD<sup>1</sup>; Adam S. Cifu, MD<sup>1</sup>

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2017;318(11):1057-1058. doi:10.1001/jama.2017.11112

Aunque la recaída tras la retirada del tratamiento es relativamente común, en realidad no existen estudios sobre la duración óptima del tratamiento con antipsicóticos en pacientes con demencia.

Finalmente, los efectos de los antipsicóticos clásicos o de primera generación, incluyendo el incremento en la mortalidad (incluso en comparación con los de segunda generación), sostiene la recomendación de no utilizar haloperidol como fármaco de primera línea en pacientes con demencia (y en general esto se sugiere para todos los antipsicóticos clásicos), exceptuando el tratamiento del delirium.

Bueno, hasta aquí, lo que dicen las guías. Pero del dicho al hecho hay un trecho, y la evidencia, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis al mundo real, pues también. A mí se me ocurre que está muy bien decir que es mejor usar antipsicóticos de segunda generación que de primera, salvando las distancias de que el único autorizado para tratar alteraciones de conducta en demencia es la risperidona, y por periodo limitado de tiempo. Pero es que los antipsicóticos atípicos para su uso en este contexto (en mayores de 75 años, una parte sustancial de esta población) requieren de visado de inspección, algo que no es necesario en el caso de los clásicos, haloperidol a la cabeza. Y quizás esto no es muy congruente si se requiere que el visado tenga un objetivo clínico, y no meramente de restricción de gasto. El argumento para que, siendo todos potencialmente peligrosos, los que precisamente lo son más no precisen de visado, es que cuentan con autorizaciones de uso que permiten su uso en la demencia. Pero estas autorizaciones de uso no se sostienen: son remotas en el tiempo, no se apoyan en ensayos clínicos ni en “evidencia” de ningún tipo y no se han sometido a crítica por parte de la agencia del medicamento a pesar de que ha emitido notas sobre el riesgo asociado a su uso en personas con demencia.

Es verdad que un problema existente, especialmente quizás en medios residenciales, es que la medicación antipsicótica se sabe cuándo se pone, pero no cuando se quita. Y que no es infrecuente ver pacientes (con claros efectos secundarios motores, por ejemplo), que llevan años en tratamiento con haloperidol (o risperdal), y ya nadie se acuerda para qué se le puso. Revisar las prescripciones y su necesidad y tolerancia de forma periódica es básico. Pero también es verdad que tratamientos continuados en el tiempo no siempre traducen una práctica mejorable, sino la realidad clínica de empeoramiento o recaída a cada intento de retirada. Lo ideal no siempre casa con lo real.



Que el haloperidol no deba de ser el tratamiento de primera opción en este grupo de pacientes seguramente tiene sus razones, pero por alguna razón sigue chocando con la pauta habitual (y con lo que hace muchos años nos enseñaron), y que le sigue colocando como habitual primera opción. El no requerimiento de visado, su presentación en gotas e inyectables con fácil dosificación, y que la mayoría de los médicos no psiquiatras están familiarizados con su uso (al menos más que con el aripiprazol), quizás tenga también un peso importante.

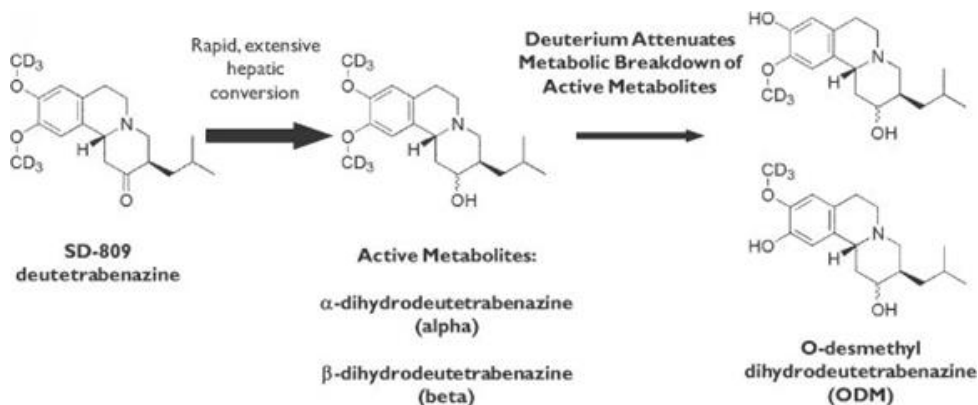
Es muy posible que la mayoría de las cosas que se hacen para manejar los problemas de conducta y la psicosis en personas con demencia estén equivocadas, o al menos sean manifiestamente mejorables (según las guías, desde luego), pero también es verdad que en el día a día de la vida real el margen de maniobra no sea tan grande, o al menos no resulte sencillo ni facilitado.

La aportación más importante de la guía de la APA es reconocer esta incertidumbre y fijar pautas prudentes: prudencia para no recurrir directamente al fármaco ante cualquier alteración conductual; prudencia para hacer escaladas lentas; prudencia para basar la elección del medicamento no en la costumbre o en el peculiar recetario de cada profesional, sino en la

evidencia cuando exista; y sobre todo prudencia para monitorizar estrechamente la efectividad y tolerancia de los fármacos y para considerar siempre la posibilidad y la necesidad de valorar si se pueden retirar. Todavía existen personas que toman neurolépticos en fases terminales de la demencia, en las que la presencia de alteraciones conductuales es mínima y se debe generalmente a dolor. El hecho de que también tomen hasta su último día de vida tomen medicamentos perfectamente inútiles en esos momentos de la enfermedad específicos para el Alzheimer, estatinas o metformina, no es consuelo ni debe disuadirnos de hacer una prescripción –y una deprescripción- de calidad.

**OTRO FÁRMACO PARA LA DISCINESIA TARDÍA**

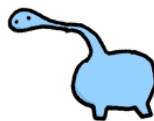
Informa Airov en Psych Congress Network de que tras la aprobación por la FDA de la valbenazina, que ya comentamos en este boletín, la agencia estadounidense ha dado su visto bueno a esta modificación de la tetrabenazina cuya novedad es que sustituye seis átomos de hidrógeno del compuesto original por otros tantos átomos de deuterio, isótopo estable del hidrógeno. Con este cambio se obtiene una metabolización más lenta que permite una administración más espaciada del producto. La deutetetrabenazina ya había sido aprobada para la FDA el pasado mes de abril para el tratamiento de la corea asociada a la enfermedad de Huntington.



### **CARBIDOPA/LEVODOPA Y SÍNDROME DE DISREGULACIÓN DE DOPAMINA**

El [Boletín de la AEMPS de julio](#) informa de que se ha asociado esta reacción adversa a la administración de carbidopa/levodopa. El síndrome de disregulación de dopamina consiste en la toma voluntaria de dosis excesivas de su medicación de manera adictiva en personas que

## SEROTONIN & DOPAMINE



Technically, the only two things  
you enjoy

muestran otros problemas con el autocontrol (juego, compras, sexo). También se le ha denominado *desregulación homeostática hedonista* y *síndrome de desregulación de la dopamina* y entraña una alteración del sistema de recompensa del cerebro. O sea, del pasarlo bien...

### **BACLOFENO, INFORMACIÓN DE SEGURIDAD**

Y también [en el Boletín de la AEMPS de julio](#) encontramos una nota sobre seguridad que informa de que se ha identificado síndrome de apnea del sueño con dosis elevadas de baclofeno ( $\geq 100$  mg) en pacientes adictos al alcohol, rabdiomiolisis tras retirada brusca del medicamento y encefalopatía tóxica en pacientes con insuficiencia renal que tomaban baclofeno oral en dosis superiores a 5 mg al día como nuevas reacciones asociadas a la administración de baclofeno.

### **DR GOOGLE Y SCREENING DE LA DEPRESIÓN**



La verdadera utilidad de herramientas e intervenciones *online* en salud mental, tanto de *screening* y diagnóstico como de intervenciones terapéuticas es cuestionable, al nivel de desarrollo existente hoy en día.

No hay dudas de que Internet es un vehículo de información prioritario, y que al teléfono móvil ya solo le falta servir cañas (todo

se andará) pero de lo que si tenemos dudas es de que los servicios sanitarios y/ administración

sean el vehículo ideal. Es evidente que somos torpes, lentos, muy aprisionados por la rigidez de las normas y por ofrecer información ortodoxa (que no siempre significa veraz y útil, solo políticamente correcta). Cuando alguien quiere comprarse un coche no acude en busca de información a la página oficial del fabricante, donde acude es a webs y sobre todo, foros de usuarios independientes.

En el caso de las herramientas de *screening*, diagnóstico y tratamiento, nuestras intervenciones *on line* difícilmente van a ser más eficaces que las presenciales, y en nuestro caso la efectividad de nuestra “tecnología” diagnóstica y terapéutica es, cuando menos, manifiestamente mejorable. Aunque se ha demostrado hasta la saciedad que los cuestionarios, escalas y otras herramientas para establecer diagnósticos o medir riesgos (como el de suicidio) son perfectamente inútiles (y hasta perjudiciales), nos empeñamos en ello porque son herramientas fáciles de trasladar al formato online. *¿Ha pensado en la última semana que la vida no merece la pena de ser vivida?: puntúe de 0 a 5...* En el caso de las intervenciones online, todas se basan prácticamente en modelos cognitivo conductuales, porque precisamente son los que mejor se adaptan a un uso online y más o menos autónomo por parte del usuario. Sin embargo, y a pesar de lo que dicen muchas guías clínicas e incluso la NICE, la evidencia que soporta su efectividad es muy muy escasa. Nuestro problema no es llevar intervenciones *on line*, no vivimos en Australia (o en Castilla León), sino precisamente la efectividad de lo que hacemos. Y quizás lo más efectivo de lo que hacemos se deriva precisamente de la relación interpersonal directa, por multitud de factores inespecíficos.

Todo esto surge de un intercambio de correos en relación con la presumible utilidad de la aplicación de herramientas on-line y apps diversas en el ámbito de la salud mental, un campo (igual que en otros ámbitos de la salud), en el que se han puesto muchas expectativas, pero al menos en Salud Mental, parece que muy escasos resultados. Y al hilo de ese intercambio, esta [encuesta que aparece en la web del BMJ](#), que literalmente pregunta la opinión sobre si Google debiera ofrecer una herramienta de *screening* para la depresión, nos da pie a hablar del asunto.

#### Head To Head

#### Should Google offer an online screening test for depression?

BMJ 2017 ; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4144> (Published 13 September 2017)

Cite this as: BMJ 2017;358:j4144



Article

Related content

Metrics

Responses

Google, sí, no Osakidetza, ni la OMS, ni la Clínica Mayo, Google. En la web se exponen dos ejemplos de opiniones, una a favor y otra en contra.

A favor del sí, los argumentos son más o menos predecibles. Comparan por ejemplo el hecho de que hoy en día la gente se toma la tensión en su casa, y sabe interpretar lo que significa 120/80, o 170/110. Pero que la gente no tiene ni idea de lo que significa una puntuación determinada en el PHQ-9 (una escala autoaplicada para la detección de depresión, de uso relativamente frecuente en primaria). La idea general es que la gente, al tomarse la tensión y entender los resultados, es capaz de monitorizar su salud y pedir ayuda médica si las cifras se salen de tiesto. En realidad esto no es muy distinto a disponer de una báscula de baño y saber valorar que si mides 1,70 y la báscula dice que pesas 107 kilos, algo deberías hacer...Lo que no vemos muy claro (no solo nosotros), es que el PHQ-9, o cualquier otro instrumento de *screening* de depresión, tenga la fiabilidad ni de lejos de una báscula de baño. De hecho, está ampliamente demostrado que los sistemas de *screening* para la depresión no tienen ninguna utilidad. Esto, además, es aplicable a la mayoría de los sistemas de *screening* en medicina, algo reflejado en una frase citada en el artículo: *“todos los programas de screening hacen daño; algunos, tb hacen algún bien”*.

Ni desde luego, que el constructo depresión se acerque siquiera como entidad más o menos homogénea al sobrepeso o la hipertensión. Los argumentos recurren al mantra ya totalmente instalado y que empieza cualquier documento más o menos institucional de que el 20% de la población (en este caso americana), experimentará una depresión clínica en algún momento de su vida. Aunque nadie está de acuerdo hoy en día de qué es exactamente una “depresión clínica”, un argumento que por otro lado



**Paciente e-empoderado**

sirve para vender muchas pastillas y muchas psicoterapias de toda índole. La siguiente cuestión es ¿qué haces con la gente que dé “positivo”. ¿Ponerles a todos antidepresivos? ¿Mandarles a todos, como en UK, a 12 sesiones de terapia cognitivo conductual donde te enseñen que en realidad lo que te pasa es que lo ves todo negro y que tienes que aprender a verlo rosa? Incluso aunque sea de verdad todo negro, vaya. La cuestión es que tanto el tratamiento psicoterápico como farmacológico indiscriminado del 20% de la población conlleva muchos más prejuicios

que beneficios. La cuestión no es tratar a media población, la cuestión es identificar y tratar a los que verdaderamente lo precisan, ni de muy lejos un 20% de la población.

Otro argumento es que “empodera a los pacientes”. Yo (es un decir) soy hipertenso hace muchos años. Y tengo mi aparatito en casa. Me tomo la tensión cuando me acuerdo (ojos que no ven...), y estoy empoderado. Pero lo fundamental es que lo que hago es ahorrarle al sistema tomarme la tensión (algo que por otro lado no es insensato). Si yo me paso el *google depresión test* y me da 17, inmediatamente podría salirme una pantalla donde me dice “está usted moderadamente deprimido” y me llevaría a un enlace donde se me propone ver una serie de videos y de realizar una serie de tareas para darme cuenta de que estoy muy equivocado y que la vida es bella y yo también puedo ser feliz si dejo de comerme la cabeza con tonterías. Y de paso me ahorro ir al médico, al psicólogo y lo que haga falta. O el médico y el psicólogo se lo ahorran. La extensión del concepto de la depresión, tratando de hacerla visible como importante, lo que ha conseguido es banalizarla, metiendo en el mismo saco miserias, tristezas y ansiedades, y depresiones profundas y verdaderamente merecedoras de consideración como enfermedad. Y esas, desde luego, no las va a curar google.



**Y paciente con poderes....**

**©RSMB201520162017**

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

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