



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

**Formulación de un programa piloto de atención farmacéutica para pacientes
con epilepsia en la
Liga Chilena Contra la Epilepsia**

Bastián Josué Campos Astorga

Profesor Patrocinante

Dra. Marcela Jirón

Directores

Dra. Marcela Jirón

QF. Milka Gracanin

Memoria para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

Santiago de Chile

2018

Agradecimientos

A mi familia, especialmente a mis padres, que siempre han estado ahí para apoyarme en esos momentos que dejé de creer en mí. Es gracias a su esfuerzo y dedicación que hoy estoy a puertas de terminar el ciclo universitario. Simplemente, les debo todo.

A mi abuelo Segundo, por inculcarme desde pequeño la importancia del esfuerzo y sacrificio para conseguir los objetivos. Nos dejaste hace poco, pero tus enseñanzas y consejos seguirán siempre presentes.

A mis amigos, que me brindaron su apoyo durante todo este proceso. Amigos de la Universidad, del colegio y del hogar, gracias por todo, siempre estuvieron conmigo haciéndome reír, escuchándome y animándome en momentos difíciles.

A la gente que conocí en la Liga Chilena Contra la Epilepsia. A Milka, por toda la ayuda prestada como codirectora de esta memoria. A Catalina, Ruth, Carolina, Isabel, Dan y Daniel, por hacerme sentir cómodo desde el primer día, por considerarme siempre para las actividades ajenas al trabajo y por todos los buenos momentos vividos. A Minerva, Jacqueline y Evelyn por todas esas conversaciones de la vida y siempre regalarme una sonrisa, aprendí mucho de ustedes. A la gente de Bodega, Christian, Manuel, Carlos, Pedro y Héctor, por la simpatía entregada. Y a todos a quienes de alguna u otra manera me ayudaron, Dr. Velásquez, Katherine, Leonardo, José, Susana y Fernando.

Al Dr. Jorge Förster, por su buena voluntad para revisar este escrito y por siempre mostrarse amable con todo el mundo.

Agradezco especialmente a Víctor y Marietta. Ustedes me ofrecieron su apoyo, consejos y amistad en momentos en los que realmente los necesitaba. Haberlos conocido fue sin duda la mejor de las experiencias vividas en la Liga.

Por último, agradecer a la profesora Marcela Jirón. Su paciencia inagotable, gran disposición para ayudar y valiosos consejos me ayudaron a finalizar este trabajo y a mirar con otra perspectiva las distintas dificultades que se presentan en el día a día. Gracias por todo lo que me ha enseñado.

Tabla de contenido

Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	vi
Abstract.....	viii
Introducción.....	1
Objetivos.....	5
General.....	5
Específicos.....	5
Metodología.....	6
1. Selección de pacientes.....	7
2. Marco regulatorio.....	8
3. Recursos humanos.....	9
4. Recursos materiales.....	9
4.1. Elaboración de Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico.....	9
4.2. Elaboración de Manual de Fármacos Antiepilépticos.....	10
4.3. Elaboración de Procedimiento Operativo Estándar para una posible futura implementación del programa atención farmacéutica.....	11
4.4. Otros recursos.....	12
5. Infraestructura.....	12
6. Estimación de costos.....	12
Resultados.....	14
1. Selección de perfil y número de pacientes.....	14
2. Marco regulatorio.....	14
2.1. Situación legal actual de los establecimientos farmacéuticos de la Liga Chilena Contra la Epilepsia.....	14
2.2. Propuesta de marco regulatorio.....	15
3. Recursos humanos.....	17
3.1. Químico Farmacéutico.....	17
3.2. Personal de informática.....	20
3.3. Personal de implementación y operaciones.....	21
4. Recursos materiales.....	22

4.1. Manual de fármacos antiepilépticos	22
4.2. Propuesta de Procedimiento Operativo Estándar	22
4.3. Propuesta de ficha de seguimiento farmacoterapéutico	23
4.4. Instrumentos médicos y otros materiales	25
5. Infraestructura	25
5.1. Sala de atención a pacientes.....	25
5.2. Zona de espera.....	27
6. Estimación de costos	28
Discusión	31
Conclusión	40
Referencias	42
Anexos	47

Resumen

La epilepsia es un trastorno crónico en el cual la actividad eléctrica cerebral no funciona normalmente, lo que trae como consecuencia la expresión de crisis epilépticas que pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes. Entre las alternativas de tratamiento para la epilepsia, se encuentra la farmacoterapia. Durante el tratamiento farmacológico pueden presentarse problemas relacionados con medicamentos, los cuales pueden ser prevenidos y/o resueltos por un químico farmacéutico adecuadamente entrenado en atención farmacéutica. La farmacia, como centro de salud, puede incluir servicios de atención farmacéutica entre sus acciones.

El objetivo de este trabajo fue formular un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia de la Liga Chilena contra la Epilepsia, con el fin de implementarlo en sus establecimientos farmacéuticos en un futuro.

Para la construcción del programa, se determinaron las condiciones a cumplir para su funcionamiento. Para ello, se consultaron los aspectos legales necesarios para la implementación a la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile y Ministerio de Salud. Por otro lado, se estimó el personal requerido para el programa, las características del espacio físico para la atención de pacientes, además de elaborar un manual de fármacos antiepilépticos, procedimiento operativo estándar y ficha de seguimiento farmacoterapéutico. Los costos de infraestructura y de instrumentos médicos se estimaron a través de cotizaciones y el departamento de finanzas de la institución.

No se encontró un marco regulatorio específico para la actividad de atención farmacéutica en farmacias, por lo que se propuso uno considerando los documentos legales de asuntos como farmacovigilancia, farmacias (exámenes practicados en farmacias, manejo

de medicamentos controlados, mención a acciones sanitarias) o protección de datos de pacientes.

El personal mínimo estimado para el programa fue 1 Químico Farmacéutico, el cual tendría una jornada laboral de 8:00 a 18.00 hrs, y contaría con tiempos protegidos (de 14:00 a 18:00 hrs) para hacer actividades relacionadas con atención farmacéutica. Además, éste debe contar con una preparación clínica adecuada para asegurar la calidad del servicio. Por otro lado, se determinó la necesidad de contar con apoyo informático para el acceso a internet y el manejo adecuado de los datos registrados de los pacientes, además de una sala adecuada para este servicio. Un manual de antiepilépticos como apoyo clínico, un procedimiento operativo estándar que describe las etapas del programa y una ficha de seguimiento farmacoterapéutico fueron los principales recursos materiales determinados.

Para asegurar la privacidad del paciente, se propuso una sala ubicada al lado de la zona de farmacia, aunque presenta el inconveniente de ser utilizada para instancias especiales que pueden presentarse en el día a día. Dicha sala cumple con algunos requisitos descritos en la literatura, pero su falta de exclusividad significa el mayor inconveniente. Los costos aproximados del espacio para atención de pacientes fueron informados en Unidad de Fomento por metro cuadrado, tanto para la construcción de una sala totalmente nueva (25 Unidades de Fomento) como para el acondicionamiento de una ya existente (17 Unidades de Fomento).

En este trabajo, se determinó que deben ser cubiertas una serie de necesidades para ofrecer un servicio de atención farmacéutica; contar con personal que apoye al químico farmacéutico en su labor, con material de apoyo clínico, de descripción de procesos, con espacios físicos adecuados, etc. Sin embargo, el programa propuesto en este trabajo debe implementarse en un futuro para obtener resultados en la práctica y así valorar modificaciones que puedan perfeccionar el servicio que se pretende ofrecer a los pacientes.

Formulation of pilot program of pharmaceutical care for patients with epilepsy in the Chilean League Against Epilepsy

Abstract

Epilepsy is a chronic disorder in which the brain's electrical activity does not function normally, which results in the expression of an epileptic crisis than can have a negative impact in the quality of life of patients. Among the treatment alternatives for epilepsy, we can find the pharmacotherapy. During the pharmacological treatment Drug Related Problems may occur, which can be prevented and/or solved by a pharmacist adequately trained in pharmaceutical care. Pharmacy, as a health center, can include pharmaceutical care services among its actions.

The goal of this work was to formulate a pharmaceutical care program for patients with epilepsy of the Chilean League Against Epilepsy, in order to implement it on their pharmaceutical establishments in the future.

For the construction of the program, the conditions to its operation were determined. For this, legal aspects were consulted for the implementation in the Library of the National Congress of Chile and the Ministry of Health. On the other side, the personnel required for the program was estimated, the features of the physical space for patients care and the preparation of an antiepileptic drug's manual, a standard operating procedure and a pharmacotherapeutic follow-up sheet. The costs of the infrastructure and the medical instruments were estimated through quotations and by the financial department of the institution.

No specific regulatory framework was found for the pharmaceutical care activity in pharmacies, is for this reason that one was proposed considering the legal documents of

issues such as pharmacovigilance, pharmacies (tests carried out on it, management of controlled medicine, mention of sanitary actions) or protection patients' personal data.

The minimum staff estimated for the program was 1 pharmacist, who would have a working day from 8:00 to 18:00 hrs. and would have protected times (from 14:00 to 18:00 hrs.) to carry on activities related to the pharmaceutical care. In addition, it must have appropriate clinical preparation to ensure the quality of the service. On the other hand, the need of computer support for internet access and the proper management of patients registered data was determined, besides a suitable room for this service. An antiepileptic manual as clinical support, a standard operating procedure which describes the stages of the program and a pharmacotherapeutic follow-up sheet were the main materials resources determined.

To ensure patient privacy, a room located near to the pharmacy area was proposed, even though it has the disadvantage of being used for special instances that can be presented daily. This room meets some requirements described in literature, but its lack of exclusivity means the biggest disadvantage. The approximate costs of the space for patient care were informed in development units per square meter, both for the construction of a totally new room (25 development units) as for the conditioning of an existing one (17 development units).

In this work, it was determined that a series of needs must be met to offer a pharmaceutical care service; to have a staff that supports the pharmacist in their job, with clinical support material, descriptions of processes, adequate physical spaces, etc. Nevertheless, the suggested program in this work must be implemented in the future, in order to obtain results in practice and in this manner assess changes that can improve the service that is intended to offer to the patients.

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico de tipo crónico que se caracteriza por una anomalía episódica en la actividad neuronal del cerebro, lo que trae como consecuencia una predisposición continua del paciente a presentar crisis epilépticas, las cuales son la manifestación característica de esta patología (1). Se estima que afecta a unas 50 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 5 millones pertenecen a América Latina y el Caribe. Además, la prevalencia en estas regiones es de 17,8 por cada 1000 habitantes (1).

La tasa de mortalidad a nivel mundial producto de epilepsia, se sitúa entre 1 y 8 por cada 100.000 habitantes. En Chile, entre los años 1999 y 2007, fallecieron en promedio 7.179 pacientes por año a causa de la epilepsia, dando como resultado una tasa de mortalidad de 0,8 por cada 100.000 habitantes (1).

La epilepsia es una patología que afecta al paciente y su entorno, ya que puede aumentar el riesgo de presentar depresión, ansiedad u otros trastornos debido a la estigmatización social, costos y deterioro en la calidad de vida (2). En el caso del paciente, además del incremento de riesgo de experimentar las mencionadas comorbilidades psiquiátricas, la adherencia al tratamiento farmacológico puede verse disminuida repercutiendo directamente en el control de las crisis (2).

En relación a los costos, un estudio español del año 2011 reportó que los costos directos en pacientes con epilepsia sin comorbilidad asociada eran en promedio de 1.055,2 euros anuales por persona, mientras que los costos indirectos aumentaban a 1.528,8 euros al año por persona (3).

Las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la epilepsia son variadas, y abarcan opciones como la farmacoterapia, dieta cetogénica, neuroestimulación, cirugía, entre otras (4,5). Éstas se utilizan según el tipo de paciente, epilepsia y la posible farmacorresistencia (4).

El tratamiento farmacológico utilizado en los pacientes con epilepsia puede producir algunos Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), los cuales corresponden a eventos indeseables producidos por los medicamentos, y que afectan negativamente en la consecución de los objetivos terapéuticos (6). Algunos de los más comunes son la equivocación en la selección del medicamento según el tipo de crisis, interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, entre otras (7). Éstos pueden tener consecuencias negativas en la calidad de vida de los pacientes, producto de la falta de control de las crisis epilépticas u otras consecuencias adversas (7).

La actividad donde el Químico Farmacéutico (QF) se involucra directamente en el tratamiento farmacológico de los pacientes, identificando, resolviendo y previniendo PRM se conoce como atención farmacéutica (6). En este ámbito, el trabajo de los QF ha sido beneficioso, ya que ha demostrado mejorar el estado de salud de pacientes que sufren de ciertas patologías, entre ellas las relacionadas con aumento del riesgo cardiovascular, como la diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia, enfermedades respiratorias como asma e incluso problemas renales (5,8,9,10).

En el caso particular de la epilepsia, la labor del QF no ha sido del todo explorada (5). Sin embargo, existen algunos estudios que han descrito ciertas actividades realizadas por éste enfocadas en el paciente, y los beneficios que éstas conllevan en personas que padecen este trastorno. Por ejemplo, según una revisión sistemática realizada por Marques Dos Reis et al., el QF ha logrado mejorar los conocimientos de los pacientes relacionados

con el tratamiento de su patología, la adherencia a la farmacoterapia o la prevención y resolución de PRM mediante su trabajo con el equipo de salud (5).

Otros estudios, con intervenciones como educación al paciente y monitoreo de su tratamiento farmacológico, han reportado un aumento en la proporción de pacientes libres de crisis epilépticas y disminución en el número de PRM por paciente (11), así como también una mejoría en la calidad de vida de mujeres con epilepsia mediante la atención farmacéutica, respaldado por un aumento en la puntuación de la prueba QOLIE-31, la cual mide la calidad de vida relacionada con el estado de salud de estos pacientes (12).

Los estudios mencionados anteriormente, que informaban sobre el beneficio del trabajo del QF en pacientes con epilepsia, se realizaron principalmente en hospitales y clínicas especializadas. En el caso de la farmacia comunitaria, la atención farmacéutica se ha puesto en práctica en algunos casos, aunque no de manera específica para pacientes con epilepsia. Por ejemplo, en Argentina se realizó un estudio en el cual algunos QF comunitarios realizaron seguimiento farmacoterapéutico por un período de 1 año a diversos pacientes. El estudio reportó intervenciones efectivas en el 77,9% de los casos, además de la resolución de 218 PRM, entre los cuales destacaban los vinculados con terapia cardiovascular y de sistema nervioso (13).

En Estados Unidos los QF comunitarios, además de la dispensación de medicamentos, realizan en algunos casos, los denominados servicios cognitivos, entre los cuales se encuentra la evaluación de la terapia farmacológica de los pacientes, la resolución de PRM que se puedan presentar durante el tratamiento y el monitoreo de resultados terapéuticos, mejorando con ello aspectos como resultados clínicos, económicos y de calidad de vida del paciente (14).

Con el objetivo de ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, en nuestro país, la Liga Chilena Contra la Epilepsia (LICHE) otorga a los pacientes atención médica especializada, acceso a fármacos antiepilépticos (FAE) mediante sus farmacias y botiquines dispuestos en varias regiones del país, beneficios otorgados por servicio social, etc. El propósito de este trabajo fue proponer y desarrollar un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia de la institución, con el fin de implementarlo en un futuro y la farmacia tome un rol activo en la salud de ellos y contribuya con un servicio adicional al objetivo principal de LICHE.

Objetivos

General

- Formular un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia atendidos en la Liga Chilena Contra la Epilepsia.

Específicos

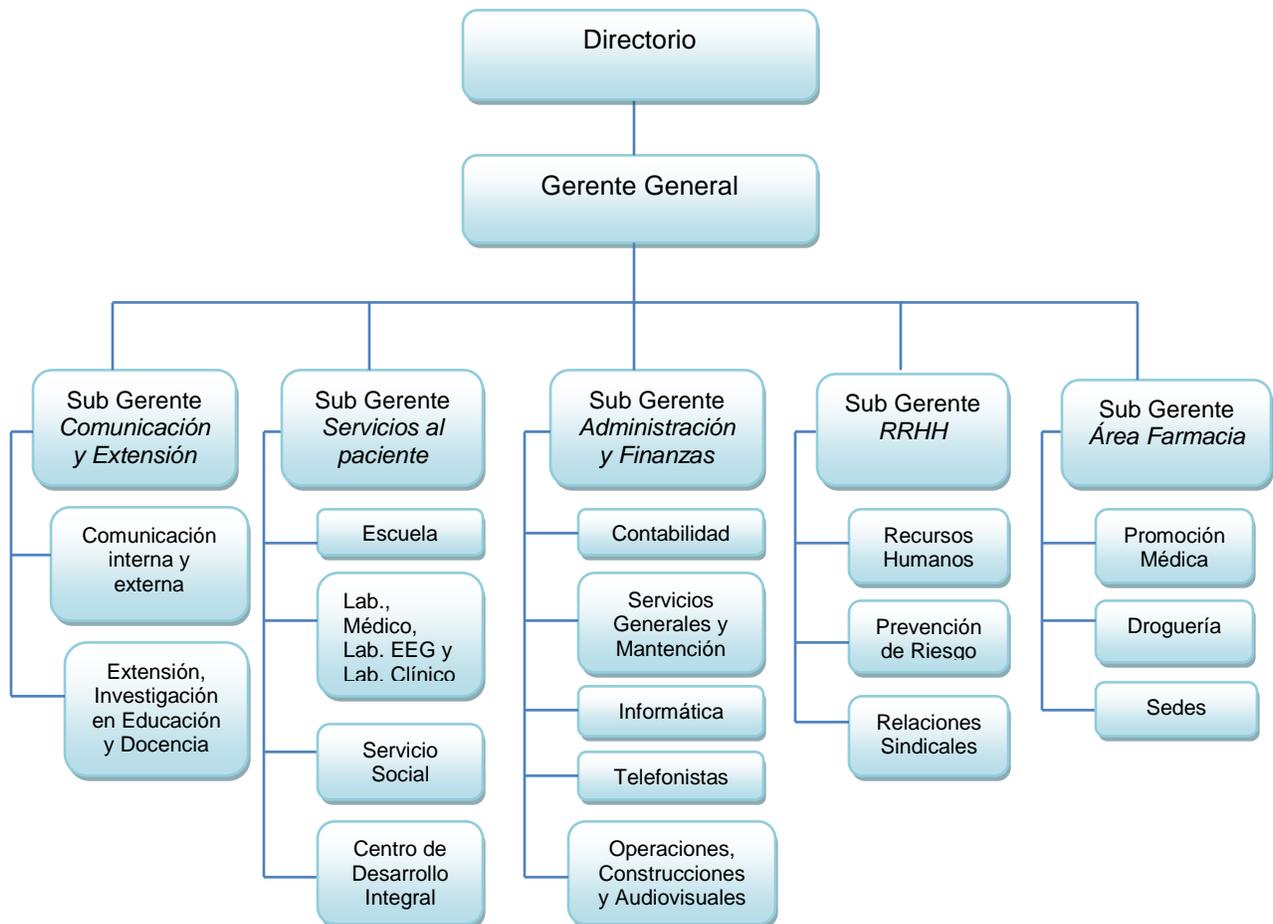
- Establecer las necesidades de recursos humanos, materiales, infraestructura y legales para la formulación del programa.
- Elaborar un procedimiento que describa las etapas que conforman el programa propuesto.
- Elaborar un manual con información de fármacos antiepilépticos y otras materias ligadas al tratamiento de la epilepsia.
- Estimar los costos de implementación y mantención del programa de atención farmacéutica.

Metodología

Mediante la determinación de temáticas y recursos necesarios para su funcionamiento, se propuso un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia de LICHE. La propuesta se realizó considerando la situación de la sede de Erasmo Escala de la institución.

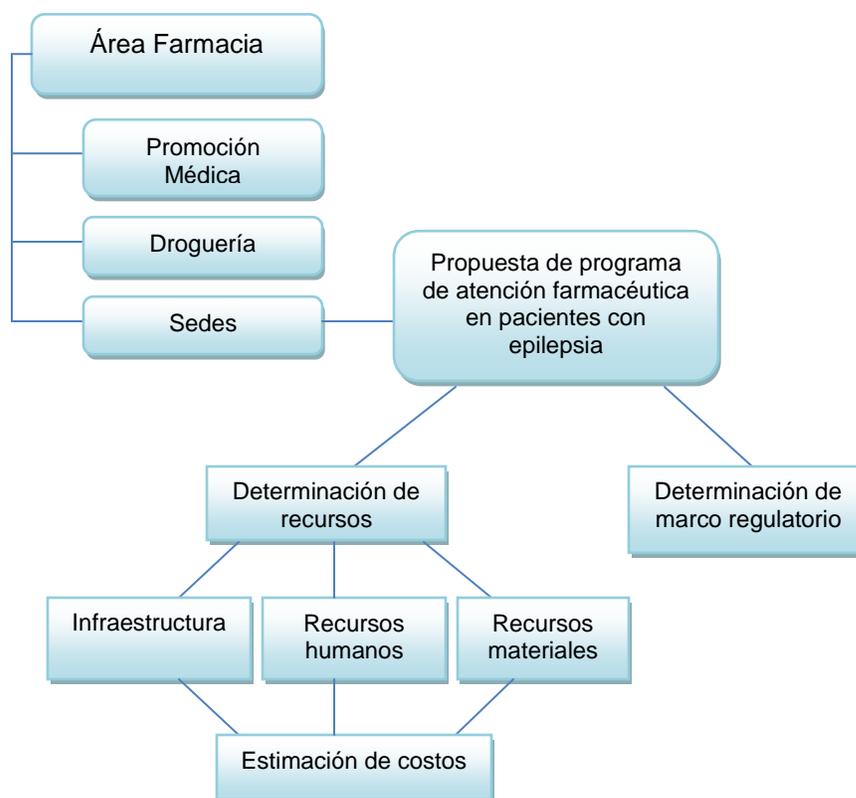
Este trabajo se enmarca dentro del área de farmacia de LICHE, a cargo del sub gerente de dicha área. Para mayores detalles acerca de su organización estructural, la *figura 1* muestra el organigrama de la institución.

Figura 1. Organigrama de la Liga Chilena Contra la Epilepsia.



Las etapas implicadas en la metodología, y su dependencia dentro del área de farmacia, se pueden visualizar en la *figura 2*.

Figura 2. Resumen del procedimiento metodológico del programa propuesto de atención farmacéutica y su dependencia dentro del área de farmacia.



1. Selección de pacientes

En primera instancia, se analizó la información de una base de datos que mostraba las compras realizadas por los pacientes en la sede de Erasmo Escala durante el período de enero a julio del 2016. Con estos datos, se realizó una clasificación por grupos según edad de los pacientes, adquisición de al menos un FAE, adquisición de un fármaco indicativo de posible comorbilidad (antidepresivo, benzodiazepina o neuroléptico) y porcentaje de gratuidad. Luego se predefinió un posible perfil considerando la anterior clasificación.

La información de las fichas clínicas de los pacientes que cumplían el perfil predefinido (pacientes mayores de edad, con depresión o ansiedad como posible comorbilidad) fue analizada con el propósito de obtener detalles de importancia clínica como fármacos prescritos, tipo de epilepsia, comorbilidades, entre otros.

Asimismo, integrantes del servicio médico de la institución, concretamente, el neurólogo jefe de este servicio y la enfermera coordinadora del mismo, además de la QF subgerente del área de farmacia (tutora de la actividad) y el estudiante memorista, se reunieron a fin de discutir y proponer el número y perfil definitivo de los pacientes que podrían participar en el programa de atención farmacéutica. Para ello, se fijó una reunión con fecha y hora determinada, la cual se llevaría a cabo en la sala de reuniones de droguería.

2. Marco regulatorio

Para la definición del marco regulatorio del plan de atención farmacéutica, los establecimientos de dispensación de medicamentos de LICHE fueron considerados como farmacias (aunque algunos de ellos son botiquines), puesto que la institución se encuentra en un período de regularización para obtener, en el corto plazo, la resolución correspondiente. Por lo tanto, se consideró como parte del marco la legislación correspondiente a farmacias.

Además, para encontrar relación legal con el concepto de atención farmacéutica, se realizó una búsqueda en la página web de la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, utilizando las palabras clave “atención farmacéutica” y “seguimiento farmacoterapéutico”. Por otra parte, con el fin de conocer los requerimientos que debe cumplir una farmacia para practicar exámenes con tiras reactivas, se realizó una consulta específica con este tema mediante correo electrónico a la Oficina de Información, Reclamos y Sugerencias (OIRS) del Ministerio de Salud.

3. Recursos humanos

La propuesta de recursos humanos se realizó en base al marco regulatorio vigente para farmacias, a trabajos de seguimiento farmacoterapéutico y al funcionamiento interno de LICHE. En este contexto, se realizó una propuesta de descripción de cargo para quien llevará a cabo el programa, además de analizar y proponer los requisitos relacionados con el factor tiempo y posibles conocimientos necesarios para el plan de atención farmacéutica. Para ello, se consideró la cantidad de personal (concretamente, número de QF) y horario de trabajo correspondientes a la sede Erasmo Escala para ver lo relacionado con el tiempo.

De igual manera, la propuesta de contenidos mínimos que debiera manejar la persona encargada del programa, se realizó en base a una capacitación en epilepsia realizada en LICHE por profesionales de la institución y de otros centros de salud a la cual se tuvo la oportunidad de asistir, y a la información obtenida sobre la epilepsia y su tratamiento de las fichas clínicas de pacientes. En la capacitación mencionada se desarrollaron temas como los conceptos generales de la epilepsia, tipos de crisis epilépticas, tratamiento farmacológico, comorbilidades psiquiátricas, entre otros.

También, se consideró personal adicional que se estima indispensable para el funcionamiento del programa, en el cual desempeñarían funciones ligadas al mantenimiento de sistemas informáticos y adaptación de espacios físicos con el fin de apoyar la puesta en marcha de dicho programa.

4. Recursos materiales

4.1. Elaboración de Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico

La construcción de la ficha de seguimiento, se realizó mediante una revisión de la ficha utilizada en el método de *Cipolle et al. (Pharmaceutical Care Practice)* (6), basando su

elaboración en los ítems mostrados en el método mencionado. Además, se revisaron otras fichas de seguimiento (método español Dáder) y la información del capítulo “*Assesment of Therapy and Medication Therapy Management*” del libro “*Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*” de Koda-Kimble et al. (15), el cual detalla la metodología de seguimiento SOAP (*Objective, Subjective, Assessment, Plan*), a fin de extraer ideas para complementar la elaboración de la ficha final.

También, se incluyeron en la ficha campos específicos destinados a recopilar información sobre la epilepsia del paciente y su tratamiento.

Los contenidos de la ficha de seguimiento fueron discutidos con el neurólogo jefe del servicio médico, la enfermera responsable de la coordinación del servicio y la QF subgerente del área de farmacia en la reunión mencionada en “*Selección de pacientes*”.

4.2. Elaboración de Manual de Fármacos Antiepilépticos

Con el fin de otorgar una herramienta informativa al QF que realice atención farmacéutica en la institución, se desarrolló un manual que contiene información relacionada principalmente con los FAE disponibles en las farmacias y botiquines de la institución.

La información utilizada para la confección del manual consistió principalmente en artículos de revisión, aunque se utilizó también, en menor medida, la que ofrecían estudios de variado diseño, incluyendo de tipo prospectivo, retrospectivo, observacional, entre otros (los de tipo “serie de casos” no fueron incluidos). La búsqueda de esta información se realizó utilizando PubMed y Google Scholar.

También, se utilizó información disponible en la página web de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). De esta página, se usó la información de un trabajo que aporta evidencia sobre el uso de FAE en monoterapia en pacientes con distintos tipos de epilepsia

(16). En el caso del FAE pregabalina, se empleó información de un ensayo controlado aleatorizado que informa sobre su uso en monoterapia (17). Además, se recuperó la información de otro trabajo que expone acerca de los niveles plasmáticos de FAE, y que propone rangos de referencia para éstos (18).

Los puntos desarrollados en el manual fueron los siguientes:

- Concepto de seguimiento farmacoterapéutico y PRM.
- Clasificación etiológica de la epilepsia, tipos de crisis y epilepsia refractaria.
- FAE: usos terapéuticos, dosificación, efectos adversos, combinación según su mecanismo de acción, posibles efectos a nivel cardiovascular, interacciones medicamentosas, uso en insuficiencia renal y hepática, monitorización de niveles plasmáticos.
- Consideraciones en las principales comorbilidades en niños y adultos con epilepsia.

Las interacciones descritas para los FAE, se clasificaron según relevancia clínica de acuerdo a la información proporcionada por Micromedex (19).

4.3. Elaboración de Procedimiento Operativo Estándar para una posible futura implementación del programa atención farmacéutica

LICHE cuenta con Procedimiento Operativo Estándar (POE) para todas las tareas internas que se realizan en la institución, de modo que exista un documento que facilite la comprensión de dichas tareas mediante la descripción de las etapas que las conforman.

Una propuesta de POE fue desarrollada con el fin de estructurar el programa de atención farmacéutica, considerando desde la captación de pacientes hasta el análisis de los

resultados del programa. Para ello, se utilizó una plantilla general para la redacción de POE propia de la institución, y se trabajó en conjunto con el QF del área de gestión de calidad, encargado de la redacción de los procedimientos internos de LICHE, y el QF director técnico de la sede de Erasmo Escala para una futura implementación.

4.4. Otros recursos

Dentro del programa de atención farmacéutica, se propuso como servicio el monitoreo de parámetros cardiovasculares (glicemia, lipidemia, peso corporal y presión arterial) en la farmacia. Por ello, se consideraron como recursos materiales instrumentos médicos que miden los parámetros mencionados.

5. Infraestructura

Para este punto se utilizó la información disponible en los siguientes trabajos: Pharmaceutical Care Practice: *“The Patient-Centered Approach to Medication Management Services”*, el cual describe el método de seguimiento de *Cipolle et al.* (6) y *“El coste del seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria: puesta en marcha del servicio”*, trabajo español (20). En estos trabajos se mencionan los criterios que deben cumplir los espacios destinados a la atención de pacientes en la actividad de seguimiento farmacoterapéutico. Esta información fue comparada con las condiciones estructurales de la sede de Erasmo Escala, con el fin de verificar los criterios que esta sede cumple.

6. Estimación de costos

Para la estimación de costos implicados en el desarrollo del programa, se planificó una reunión con el subgerente del área de administración y finanzas de la institución con el objetivo de recibir información acerca de los costos aproximados que significarían la construcción de una sala nueva de atención y acondicionamiento de una ya edificada. La

información facilitada consistió en valores aproximados en UF por metro cuadrado de superficie.

También, se consultaron los valores de los instrumentos médicos para el control de parámetros cardiovasculares de los pacientes. Dicha consulta se realizó visitando la página web de 3 proveedores distintos (Ivmedical¹, Deltamed², Fisiomed³), considerándose finalmente un promedio del precio (en pesos) informado para los instrumentos que miden glicemia y lipidemia, y un rango de valores para el caso de la balanza y tensiómetro. Para ello se consideró la cantidad total de pacientes que participarían del programa.

¹ Consulta en www.ivmedical.cl

² Consulta en www.deltamed.cl

³ Consulta en fisiomed.cl

Resultados

1. Selección de perfil y número de pacientes

Según lo acordado con el jefe del servicio médico, la enfermera coordinadora del mismo y la subgerente del área de farmacia, el perfil de pacientes a seleccionar fue:

Criterios de inclusión:

- Pacientes “nuevos”, es decir, pacientes que a lo más han contado con 2 atenciones médicas previas con un neurólogo del servicio médico de LICHE.
- Pacientes de 18 años o más.
- Pacientes con confirmación de diagnóstico de epilepsia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes postrados en cama.
- Pacientes con deterioro cognitivo.

Además, se decidió reclutar un total de 20 pacientes para que participen del programa piloto.

2. Marco regulatorio

2.1. Situación legal actual de los establecimientos farmacéuticos de la Liga Chilena Contra la Epilepsia

La institución (LICHE) se encuentra actualmente en un período de regularización, con el fin de que las sedes que presentan resolución de “*Botiquín*”, pasen a obtener la de “*Farmacia*”. Por ello, se espera que en el corto plazo las futuras farmacias de la institución cumplan con el marco legal establecido para ellas.

2.2. Propuesta de marco regulatorio

La búsqueda de información en la página web de la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile (www.bcn.cl) no arrojó resultados relacionados con atención farmacéutica o seguimiento farmacoterapéutico en relación a farmacias.

Por otra parte, solo la Norma Técnica número 12 habla sobre atención farmacéutica como eje central del documento, pero considerando en este caso a los establecimientos de atención primaria en la utilización del concepto.

La consulta realizada, en relación al marco regulatorio a la SEREMI de salud vía web mediante la OIRS, mostró que no existe un marco regulatorio específico para realizar atención farmacéutica en farmacia. Además, gracias a esta consulta se recibió información acerca de la resolución 829 exenta, la cual establece la posibilidad de practicar exámenes con tiras reactivas en farmacias, y que no existen requerimientos estructurales para dicho procedimiento.

En base a lo expuesto a lo largo de este punto, se propuso como marco regulatorio los documentos legales que pudiesen tener relación con el desarrollo de la atención farmacéutica en las futuras farmacias de LICHE. Esta información se detalla en la *tabla 1*.

Tabla 1. Propuesta de marco regulatorio para el programa de atención farmacéutica.

Documentos legales (leyes, decretos, resoluciones)	Posible relación con atención farmacéutica en farmacias de LICHE
Decreto N°466/84 (Aprueba reglamento de farmacias, droguerías, almacenes farmacéuticos, botiquines y depósitos autorizados)	Período de regularización legal de LICHE. En el corto plazo, se espera que todos sus establecimientos farmacéuticos obtengan resolución de farmacia.
Decreto N° 404/83 y 405/83 (Reglamento de productos psicotrópicos y estupefacientes)	Las sedes de LICHE dispensan frecuentemente medicamentos psicotrópicos (benzodiazepinas, fenobarbital, entre otros).
Decreto N°3/10 (Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano)	El artículo 217 menciona el deber de los profesionales de la salud de informar al ISP las RAM detectadas durante su labor.
Norma Técnica N° 140 (Sistema nacional de farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano)	Durante el desarrollo del programa, se espera que se notifiquen las RAM detectadas al ISP.
Ley N° 20.724 (Ley de fármacos)	La ley define en su artículo 129 a las farmacias como centros de salud, es decir, lugares donde se realizan acciones sanitarias. Esta definición sustenta la idea de atención farmacéutica en farmacias.
Ley N° 19.628 (Sobre protección de la vida privada)	La ley menciona que los datos obtenidos por servicios relacionados con la salud son confidenciales.
Resolución 829 exenta (Autoriza a farmacias para realizar procedimientos que indica)	Como parte del programa de atención farmacéutica, se pretende llevar controles de glicemia y lípidos sanguíneos en la farmacia mediante el uso de tiras reactivas. Esta resolución faculta a la farmacia a realizar dichos procesos.

LICHE: Liga Chilena Contra la Epilepsia QF: Químico Farmacéutico RAM: Reacción Adversa a Medicamentos
ISP: Instituto de Salud Pública.

3. Recursos humanos

Los recursos humanos propuestos para el programa de atención farmacéutica fueron los siguientes:

- 1 Químico Farmacéutico
- Personal de informática
- Personal de implementación y operaciones

3.1. Químico Farmacéutico

El Químico Farmacéutico (QF) estaría encargado de realizar atención y seguimiento a los pacientes que participen del programa.

3.1.1. Propuesta de descripción de cargo

Cargo

- Químico Farmacéutico encargado de atención farmacéutica.

Responsabilidades

- Realizar atención farmacéutica a pacientes con epilepsia que se atienden en el servicio médico de la Liga Chilena Contra la Epilepsia.

Conocimientos requeridos

- Conocimientos de fisiología, fisiopatología, farmacología, farmacodinamia, farmacocinética y toxicología, especialmente relacionados con epilepsia y sus principales comorbilidades.
- Conocer el uso de la medicina basada en la evidencia.
- Conocer acerca de la evaluación y monitoreo de un tratamiento farmacológico.
- Conocer la relación costo-efectividad del tratamiento farmacológico analizado.
- Comprender la información otorgada por exámenes de laboratorio.
- Conocer fuentes fiables de información de clínica (patologías, tratamiento, etc.).
- Conocer metodologías de seguimiento farmacoterapéutico y PRM y seleccionar con juicio clínico aquellos que requieran atención.
- Conocer diferentes estrategias de comunicación.

- Conocer el marco regulatorio ligado a sus funciones.
- Deseable experiencia previa en el ámbito clínico.

Funciones

- Realizar seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con epilepsia.
- Detectar, resolver y prevenir PRM. Valorar la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica del paciente.
- Educar al paciente respecto a sus patologías y al tratamiento farmacológico.
- Registrar la información del paciente en la ficha de seguimiento farmacoterapéutico.
- Trabajar en conjunto con el equipo médico encargado de la atención del paciente.
- Realizar informes al médico del paciente, notificando los PRM detectados y las intervenciones propuestas.
- Informar las reacciones adversas a medicamentos que detecte o le sean informadas, en los plazos establecidos por Ley.
- Entablar una relación respetuosa con el paciente.
- Evaluar el impacto de una intervención.

Habilidades requeridas

- Ser un comunicador efectivo. La comunicación con los pacientes será constante al igual que con los miembros del equipo médico.
- Ser respetuoso. La forma de dirigirse a pacientes y equipo médico debe ser siempre de manera respetuosa.
- Gran capacidad para el trabajo en equipo.
- Actitud profesional intachable.
- Vocación y comprensión de su rol social. Su trabajo estará enfocado en cumplir la misión de la institución.

Jornada Laboral:

- Lunes a viernes, de 8 a 18.00 hrs. Horario de 14 a 18 hrs destinado a la atención de pacientes.

3.1.2. Provisión de tiempo

La sede donde se propone desarrollar el programa de atención farmacéutica (Erasmus Escala), tiene la particularidad de contar con 2 QF. Debido a esto, uno de los QF tendría disponibilidad total para dedicarse al desarrollo de la actividad, mientras que el otro se encargaría de realizar las labores habituales de director técnico de farmacia. En consecuencia, el factor tiempo, en teoría, no representaría una complicación para el

desarrollo del programa. Como propuesta, el horario de la tarde (14:00 a 18:00 hrs) estaría protegido para la atención de máximo 4 pacientes por día, mientras que en la mañana el QF podría destinar el tiempo para la preparación de las sesiones con los pacientes.

3.1.3. Propuesta de temáticas relacionadas con epilepsia

Para otorgar un servicio de calidad, el QF debería contar con sólidos conocimientos sobre epilepsia, especialmente sobre ciertos puntos imprescindibles ligados a este trastorno; tratamiento farmacológico, principales patologías comórbidas, farmacorresistencia, tipología de las crisis epilépticas, entre otros.

Una capacitación en el ámbito clínico es requerida para que el QF adquiera los conocimientos y competencias imprescindibles para realizar de manera eficiente la labor de atención farmacéutica. Es de esperar que antes de dar comienzo al programa, el QF tenga la posibilidad de recibir el entrenamiento clínico adecuado mediante, por ejemplo, un curso de diplomado en farmacia clínica que ofrecen distintas casas de estudio en Chile.

Además de la capacitación mencionada, el QF tendría a su disposición como herramienta de apoyo el manual de fármacos antiepilépticos desarrollado durante el transcurso de este trabajo (*anexo 1*).

A continuación se mencionan las temáticas que se proponen como conocimientos claves para la labor del QF en atención a pacientes con epilepsia.

Epilepsia

1. Definición de epilepsia, epidemiología.
2. Aspectos generales según clasificación etiológica: epilepsia sintomática, idiopática y criptogénica.
3. Tipos de crisis epilépticas. Generalizadas y focales (parciales).
4. Hábitos de vida como factores de riesgo de crisis.
5. Generalidades de tipos de epilepsia
 - Epilepsia mioclónica juvenil

- Síndrome de West
 - Epilepsia de ausencia
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Otros.
6. Epilepsia refractaria.
- Concepto de refractariedad en epilepsia.
 - Manejo del paciente con epilepsia refractaria.
 - Epilepsias susceptibles de refractariedad. (Esclerosis mesial temporal, malformación del desarrollo cortical, etc.)
 - Alternativas no farmacológicas: Nociones generales de dieta cetogénica, estimulación vagal, etc.
 - Epilepsia pseudorefractaria
7. Tratamiento farmacológico de la epilepsia
- Fármacos: bloqueadores de canales de sodio, bloqueadores de canales de calcio, GABA-érgicos (incluyendo benzodiazepinas y barbitúricos), moduladores de la proteína 2A de vesícula sináptica, otros. Fármacos con múltiples mecanismos de acción.
 - Tratamiento antiepiléptico combinado.
 - Interacciones medicamentosas.
 - Efectos adversos
 - Indicaciones terapéuticas de fármacos según tipo de crisis.
 - Nuevos fármacos antiepilépticos
 - Factores de riesgo para incumplimiento de la farmacoterapia.
8. Crisis no epilépticas psicógenas.
- ¿Qué son las crisis psicógenas?
 - Tratamiento farmacológico.
 - Tratamiento no farmacológico

Principales comorbilidades de la Epilepsia

- Generalidades de depresión, ansiedad, trastornos psicóticos y síndrome de déficit atencional con hiperactividad.
- Tratamiento farmacológico de comorbilidades.
- ¿Cómo influyen estas comorbilidades en el tratamiento de la epilepsia?

3.2. Personal de informática

El personal de informática se encargaría de dejar en pleno funcionamiento el computador dispuesto en la sala de atención, además de realizar la mantención

correspondiente en caso de ser necesario. El servicio debiera considerar un computador con acceso a internet, además de contar con acceso a la ficha de seguimiento farmacoterapéutico del paciente, previo desarrollo de ésta, manejada en confidencialidad dentro de la red informática de LICHE. Además, se encargarían de establecer un acceso directo a la plataforma institucional (red) para el QF mediante la asignación de un usuario y contraseña con el fin de que solo el QF pueda manejar los datos de la ficha de seguimiento de cada paciente.

Para realizar las acciones mencionadas, es necesario reunirse con el personal de informática para que éstos puedan implementar los campos de la ficha de seguimiento en la plataforma institucional. Por otro lado, para proteger la identidad de cada paciente, se utilizaría un código en lugar de su nombre, siendo el QF el único que conozca a que paciente corresponde cada código.

3.3. Personal de implementación y operaciones

Este personal se encargaría de acondicionar una sala para la atención de los pacientes. Básicamente, se ocuparían de que dicha área tuviera un escritorio, computador, puntos de red, teléfono, iluminación, sillas para los pacientes, contenedor de desechos, etc. Además, en caso que se decidiera así, se encargarían de empotrar un lavamanos para asegurar la higiene del proceso (aunque tal como se menciona más adelante, concretamente en la sección de “estimación de costos”, la presencia de un lavamanos en la sala de atención no es estrictamente necesaria). En caso de presentarse algún inconveniente con la sala durante el programa de atención farmacéutica, se espera que este personal ayude en su solución.

4. Recursos materiales

4.1. Manual de fármacos antiepilépticos

El manual desarrollado pretende ofrecer información relacionada con los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en LICHE y otros temas relacionados con la epilepsia con el fin de, en caso de ser necesario, estar disponible para el QF en su labor de atención y seguimiento de los pacientes. Dicho manual cuenta con 54 páginas, y tiene información principalmente de FAE, como usos terapéuticos en epilepsia, interacciones medicamentosas, tratamiento antiepiléptico combinado, etc. Los FAE incluidos fueron ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína, etosuximida, oxcarbazepina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, pregabalina, gabapentina, vigabatrina y lacosamida, todos ellos disponibles en los establecimientos de LICHE. Para más detalles, *ver anexo 1*.

4.2. Propuesta de Procedimiento Operativo Estándar

Con el fin de estructurar el desarrollo del programa de atención farmacéutica, se desarrolló un Procedimiento Operativo Estándar (POE). Éste pretende ordenar y describir las etapas que comprendería el programa, abarcando desde la captación de pacientes hasta el análisis de los resultados del mismo. Las etapas del programa están basadas en el trabajo de *Cipolle et al. (Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services)*. En este caso, el servicio médico derivaría los pacientes interesados en recibir atención farmacéutica a farmacia donde se les explicaría con mayor detalle en qué consiste el programa.

El POE desarrollado cuenta además con un consentimiento informado para el paciente, un folleto informativo sobre el programa, un formato sobre como informar a los médicos acerca de los problemas detectados durante el desarrollo de la atención

farmacéutica y una encuesta de satisfacción al paciente. La *figura 3* resume las fases propuestas en el POE mencionado.

4.3. Propuesta de ficha de seguimiento farmacoterapéutico

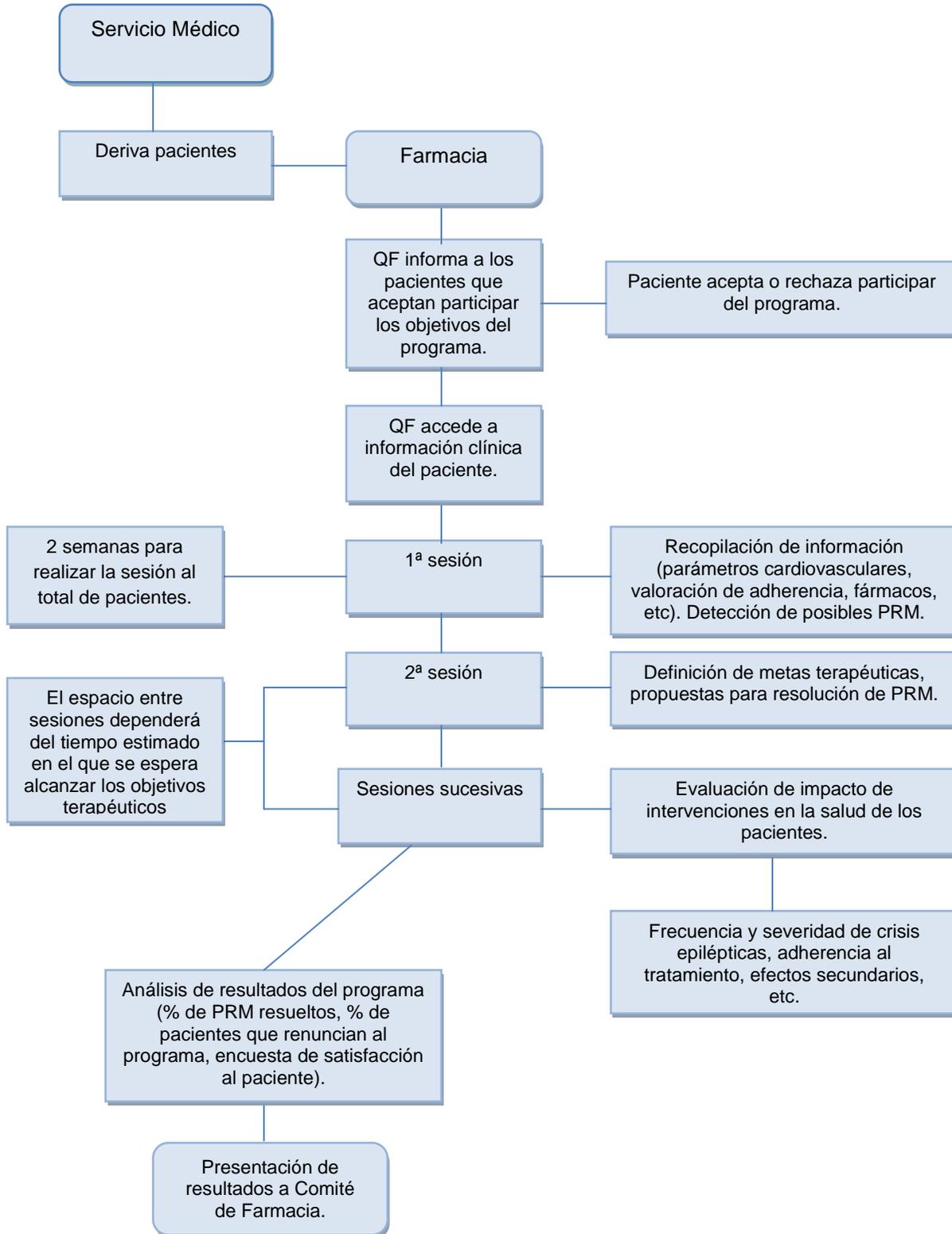
La ficha de seguimiento (*anexo 2*) se elaboró en base al trabajo de *Cipolle et al.* (6). (*Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*). Para complementar, tiene secciones específicas para recopilar los datos recopilados que guarden relación con la epilepsia del paciente (etiología, tipo de crisis, refractariedad) y su tratamiento (régimen terapéutico, niveles plasmáticos de FAE). También, cuenta con una sección para recoger información sobre el estilo de vida del paciente (horas de sueño, automedicación, actividad física) y sobre las comorbilidades que éste presente.

Además, se anexó el test de Morisky-Green (21) para medir la adherencia al tratamiento de los pacientes. Este test, que contempla un pago por su uso, debe ser autorizado por el Dr. Morisky.

Por último, como complemento a la ficha, se agregó una sección con el fin de que el paciente registre todos los medicamentos que toma, incluidos los no prescritos. Esta idea fue extraída del libro "*Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*" de *Koda-Kimble et al.* (15).

Cabe mencionar que la ficha no fue validada, lo cual debe ser considerado al momento de llevar a cabo el programa. La ficha se muestra en el *anexo 2*.

Figura 3. Etapas del programa propuesto de atención farmacéutica.



QF= Químico Farmacéutico PRM= Problemas Relacionados con Medicamentos

4.4. Instrumentos médicos y otros materiales

Los instrumentos médicos y materiales mencionados a continuación fueron propuestos para llevar un control periódico de algunos parámetros de salud cardiovascular.

- Dispositivo portátil de medición de glicemia y lípidos plasmáticos (Accutrend® Plus)
- Lancetas
- Tiras reactivas
- Alcohol al 70%
- Esfingomanómetro digital
- Balanza digital
- Guantes desechables y algodón
- Contenedor para desechos (resistente a material cortopunzante)

Tal como se mencionó anteriormente, el objetivo es llevar un control cardiovascular del paciente, ya que ayudaría a complementar la información de las fichas clínicas de los pacientes (durante la revisión de fichas clínicas, eran muy pocas las que ofrecían información sobre patologías ajenas a la epilepsia). Además, algunos fármacos empleados en el tratamiento de la epilepsia y comorbilidades como trastornos psicóticos, pueden modificar parámetros como el peso corporal, glicemia, etc.

5. Infraestructura

5.1. Sala de atención a pacientes

En cuanto al espacio físico para la atención de pacientes, se sugirió una sala ubicada al lado de la zona de farmacia (de Erasmo Escala). Esta sala tiene la particularidad de que se usa para la atención médica de pacientes con problemas de movilidad. Debido a esto,

existen horarios donde no se utiliza. Por ello, se autorizó el uso una vez que inicie el programa.

La sala tiene un área aproximada de 9 metros cuadrados, y cuenta con un computador con conexión a internet con su respectivo escritorio, teléfono, una mesa y sillas, dispensador de alcohol gel, además de una camilla utilizada en sesiones médicas. La sala está completamente cerrada con el fin de garantizar la privacidad del paciente. Esta sala sería utilizada de manera provisoria, hasta contar con una sala que se destine en su totalidad a la atención farmacéutica.

Las características que debe cumplir el espacio destinado a la atención de pacientes se muestran en la *tabla 2*.

La sala propuesta cuenta con la mayoría de las características que menciona la tabla 2. Sin embargo, se debe dar la opción al QF de documentar la información recopilada durante el proceso de atención farmacéutica en el sistema informático de la institución. Para ello, se requiere la cooperación del personal de informática. Además, en este caso la zona de espera se encuentra en la zona de farmacia (dispensación de medicamentos), por lo que no existe una zona de espera separada de esta área, que sería el escenario ideal. Por otra parte, la sala tampoco cuenta con instrumentos médicos, aunque se planea adquirirlos para el comienzo del programa piloto de atención farmacéutica.

Cabe destacar que, debido a la falta de espacios, se valoró utilizar la oficina del QF para realizar atención farmacéutica. Sin embargo, se desestimó dicha idea puesto que este espacio no cuenta con la mejor accesibilidad para el paciente, además no se encuentra totalmente cerrado, lo que dificultaría la privacidad y comodidad.

Tabla 2. Características del espacio de atención al paciente según Cipolle et al. y Cobián Rodríguez M. y comparación con las de la sala propuesta para el programa.

Cipolle et al.	*Cobián Rodríguez M.	Sala propuesta
Espacio que asegure la privacidad del paciente.	Espacio que asegure la privacidad del paciente.	La sala asegura la privacidad del paciente.
Reloj para controlar el tiempo de las entrevistas (Se considera una sugerencia, no una obligación).	Herramientas de apoyo: protocolos, hojas de informe, registros, etc.	Cuenta con reloj. Un manual de fármacos antiepilépticos, procedimientos operativo estándar y ficha de seguimiento fueron desarrollados.
Zona de espera.	Zona de espera.	Zona ubicada en farmacia.
Escritorio, sillas y teléfono (y/o fax).	Mesa amplia, 2 sillas y teléfono (y fax).	La sala cuenta con mesa, sillas y teléfono.
Computador con acceso a internet y fuentes bibliográficas. Impresora.	Acceso informático a bases de datos de internet.	La sala cuenta con un computador con las características mencionadas.
Dispositivos médicos.	Aparataje, tensiómetro, glucómetro, cronómetro y báscula.	Como propuesta para el programa, se pretende adquirir estos instrumentos para su inicio.
Sistema informático para documentación.	Visibilidad desde la zona de dispensación, accesibilidad.	Se requiere trabajo con personal de informática. La sala es visible desde la zona de dispensación.

De "Pharmaceutical Care Practice: The patient-Centered Approach to Medication Management Services" Por Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. McGraw-Hill, tercera edición. 2012.

De "El coste del seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria (I): puesta en marcha del servicio" Por Cobián Rodríguez M. Farmacéuticos Comunitarios. 2012.

*Cobián Rodríguez M. muestra en su trabajo las características de la sala de atención a los pacientes (la denominan zona de atención personalizada). Sin embargo, el autor original que describe estas características es Aguiló M. En este caso, se utiliza el trabajo de la Dra. Rodríguez ya que no se encontró el trabajo de Aguiló.

5.2. Zona de espera

La zona de espera, que cuenta con asientos para ofrecer comodidad al paciente, se encuentra en la zona de farmacia. Además, se debe mencionar que la sala propuesta para la atención farmacéutica es accesible directamente desde esta zona.

En la *tabla 3* se muestra información relacionada con la zona de espera de la farmacia en LICHE.

Tabla 3. Características “zona de espera”

Zona de espera de farmacia	
Área aproximada total de zona de farmacia (sector de atención a pacientes)	32 metros cuadrados
Área aproximada de zona de espera con asientos disponibles	16 metros cuadrados
Cantidad de asientos dispuestos en la zona de espera	12 asientos

6. Estimación de costos

La consulta sobre los costos relacionados de la posible futura sala de atención, se realizó al subgerente del área de administración y finanzas de LICHE. La *tabla 4* muestra los datos facilitados por éste.

Tabla 4. Costos aproximados de una sala para atención farmacéutica.

Sala para atención de pacientes	
Característica	Valor aproximado
Valor de construcción por metro cuadrado	17-25 UF
Remodelación de sala (ya edificada) por metro cuadrado	10 UF
*Lavamanos	15-20 UF

*Según una consulta realizada a representantes del Instituto de Salud Pública, un lavamanos es necesario para practicar exámenes con tiras reactivas. Sin embargo, no es obligatorio que éste se encuentre en la sala donde se pretenda realizar dicho procedimiento.

Acerca de la información expuesta en la *tabla 4*, es necesario destacar los siguientes puntos:

- Las características mencionadas en la tabla consideran el valor de mano de obra.
- Según la información recibida, el valor de construcción por metro cuadrado aumenta cuando el área de la sala es menor a 10 metros cuadrados.
- La remodelación de sala considera cableado, aire acondicionado, iluminación, puntos de red, computador, escritorio, sillas, repisa, además de la mano de obra. Dicho de otra forma, se trata de un acondicionamiento de la sala.
- El costo total dependerá de la decisión respecto de construir una sala nueva, o de trabajar en la remodelación de una ya existente.

Respecto a los instrumentos médicos, se consultaron los precios con 3 proveedores (Ivmedical, Deltamed, Fisiomed) arrojando como promedio aproximado o intervalo lo siguiente:

- Accutrend® Plus (Dispositivo que utiliza tiras reactivas) \$160.000.
- 25 tiras reactivas para medir glucosa \$32.000 y 25 tiras reactivas para medir lípidos (colesterol y triglicéridos), \$56.700 en cada caso (las tiras tienen el mismo valor para colesterol y triglicéridos).
- Lancetas 200 unidades \$30.000.
- Balanzas digitales oscilan entre \$25.000 y \$120.000.
- Esfingomanómetros digitales oscilan entre \$30.000 y \$90.000.

La duración del programa piloto sería de 6 meses. Dicho esto, los costos de las lancetas y tiras reactivas se calcularon considerando que a cada paciente (de un total de 20) se le medirá la glicemia y lipidemia a lo más, 4 veces durante este periodo. Por ello, en 6 meses el costo aproximado sería el siguiente:

- Tiras reactivas glicemia= \$128.000
- tiras reactivas lipidemia= \$454.000
- Lancetas= \$60.000.

Por otra parte, deben ser considerados los costos asociados al uso del test de Morisky-Green, propiedad intelectual del Dr. Morisky. Los costos serían alrededor de 1,5 dólares por cada uso en pacientes, aunque este formato de pago podría sufrir variaciones en un futuro cercano.

El número de veces que se mida la adherencia al tratamiento farmacológico de cada paciente variará en cada uno de ellos, pero si consideramos que a los 20 pacientes que participen del programa se les evaluará al menos 2 veces (una al inicio y otra al final del programa), el costo mínimo asociado al uso del test de Morisky-Green sería de 60 dólares aproximadamente.

Discusión

En el desarrollo de este trabajo, se determinó que el proceso para realizar atención farmacéutica abarca varias etapas previas a su implementación, y que se debe disponer de los recursos adecuados para garantizar un servicio eficaz al paciente. Las variables que pueden influir en la calidad final del servicio prestado son diversas; caracterización previa de pacientes, disposición de espacios físicos, entrenamiento del QF, entre otros.

En el servicio médico de LICHE, son comunes los pacientes que presentan diagnóstico de epilepsia refractaria. Una posible explicación a este hecho es que, una de las patologías cubiertas por el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES), es la epilepsia NO refractaria en pacientes de edad igual o mayor a 15 años (22). Al ser LICHE una institución dedicada a la epilepsia, los pacientes con estas características acuden a ella en busca de tratar su problema de epilepsia refractaria, la cual no está cubierta por el plan indicado.

La epilepsia refractaria supone un desafío importante para los profesionales de la salud que trabajan con pacientes con este trastorno, puesto que lograr el control de las crisis cuando fallan los 2 primeros ensayos con FAE es muy poco probable, siendo apenas un 3% la probabilidad de éxito en estos casos (23).

Al considerar que se propone la atención farmacéutica como un medio que ayude a mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, nace la interrogante del rol que podría jugar el QF en pacientes con epilepsia refractaria, dependiendo del caso específico que produce dicho estado.

Por ejemplo, la esclerosis mesial temporal, generalmente responde pobremente al tratamiento farmacológico (24), por lo que es una causa frecuente de refractariedad en pacientes con epilepsia (25). En las fichas revisadas durante la estancia en LICHE, se observó que aproximadamente 7,5% de estos pacientes presentaba este problema. La

cirugía es una opción viable en ellos, pero está sujeta a factores pre-quirúrgicos, como las comorbilidades psiquiátricas, especialmente la depresión, ya que aumentan el riesgo de que la cirugía no logre los resultados esperados y también el desarrollo de trastornos psiquiátricos post intervención (25). En este contexto, el QF podría trabajar en conjunto con el equipo médico para optimizar el tratamiento del paciente y así aumentar las opciones de que se encuentre estabilizado para un posible procedimiento quirúrgico.

Hay diversos factores que pueden llevar, equivocadamente, a pensar que el paciente presenta epilepsia refractaria, entre ellos se pueden mencionar: uso de los FAE inadecuados para el tipo de crisis del paciente, incumplimiento de la farmacoterapia, crisis no epilépticas psicógenas, etc (23,26). Asadi-Pooya et al. (27) estudiaron posibles razones de crisis no controladas que provocan sospecha de refractariedad. Los resultados mostraron que, de un total de 350 pacientes, solo el 40% tenía epilepsia refractaria “verdadera”, distribuyéndose el porcentaje restante en elección errónea o dosis subóptimas de FAE, diagnóstico erróneo e incumplimiento de la terapia. Cabe destacar que los pacientes con epilepsia focal, tenían en gran medida (56%) epilepsia refractaria “verdadera”, mientras que cuando el diagnóstico consistía en epilepsia generalizada idiopática, el porcentaje era bastante menor (12%) (27).

En base al estudio mencionado, se puede ver que diversos PRM pueden presentarse en el tratamiento antiepiléptico y que entre sus consecuencias puede estar la epilepsia pseudorefractaria. Los problemas revelados en el estudio son susceptibles de ser intervenidos, y el QF podría aportar en su resolución mediante la atención farmacéutica.

El incumplimiento de la terapia es un punto a tener en cuenta. La falta de adherencia al parecer es mayor en la población adulto joven y adolescente que en adultos mayores (26). Además, los pacientes con epilepsia con crisis generalizada (en comparación a crisis focales), depresión comórbida o politerapia (en lugar de monoterapia) tienen mayor riesgo de incumplir el régimen terapéutico (26). La no adherencia puede provocar incluso estado

epiléptico y en ciertos casos muerte súbita del paciente con epilepsia (26). En LICHE, durante la revisión de fichas clínicas, no se observaron menciones de incumplimiento del tratamiento, por lo que contar con un registro de pacientes incumplidores podría ser de utilidad para ayudar a mejorar sus resultados clínicos y evitar posibles problemas de salud.

Para el caso de este trabajo, se propuso medir la adherencia con la escala de Morisky-Green. Sobre su uso, Adam Marcus informa sobre problemas experimentados por ciertos investigadores (concretamente, cobros de elevadas sumas de dinero) por utilizar una escala del Dr. Morisky sin contar con la licencia para ello (28). Los trabajos del Dr. Morisky están protegidos por derechos de autor, por lo que es necesario contactar con él para obtener los permisos para utilizar sus escalas de evaluación de adherencia.

A nivel local, en LICHE se presenta otra problemática relacionada con la epilepsia; las crisis no epilépticas psicógenas, las cuales corresponden a convulsiones que no guardan relación con desórdenes de la actividad eléctrica cerebral, como si ocurre en las crisis epilépticas (29). El tratamiento de estas crisis consiste esencialmente en terapia farmacológica con antidepresivos, sertralina principalmente, y en intervenciones psicoterapéuticas como la terapia cognitivo conductual (29). También hay casos donde coexisten crisis epilépticas con crisis psicógenas, lo que dificulta aún más el manejo del paciente. En la revisión de fichas, se observó que la gran mayoría de los pacientes (91,6 %) que presentaban crisis psicógenas, tenía también crisis epilépticas.

Según datos otorgados por el servicio médico, un sondeo general halló que aproximadamente un 25% de los pacientes atendidos en la institución presenta crisis psicógenas. Si se implementa la atención farmacéutica en LICHE, puede presentarse la posibilidad de que estos pacientes se interesen por el servicio. En este caso, el rol del QF podría estar enfocado en la optimización de la terapia farmacológica, siempre y cuando el equipo médico haya optado por esta opción como tratamiento. Sin embargo, el escenario

ideal podría ser uno que defina el rol del QF a través de un acuerdo con el equipo médico involucrado (psiquiatras, neurólogos, enfermeras).

Algunos de los factores a tener en cuenta en la ejecución de la atención farmacéutica en farmacias son los obstáculos que pueden presentarse durante la práctica de esta actividad. Por ejemplo, Ghazal et al. (30) mencionan en los resultados de su estudio que los farmacéuticos que se desempeñan en farmacias comunitarias de los Emiratos Árabes veían como mayores inconvenientes para el desarrollo de atención farmacéutica la falta de tiempo, de personal y de motivación. Por otra parte, Gastelurrutia et al. (31), informaron en su estudio que los farmacéuticos comunitarios españoles percibían como barreras en la implementación de servicios cognitivos la falta de tiempo y de entrenamiento, de remuneración, de espacio, entre otros.

La falta de tiempo, tal como mencionan los estudios mencionados anteriormente, es un factor común en las barreras para implementar servicios como la atención farmacéutica en farmacias comunitarias. En el caso particular de LICHE, la sede de Erasmo Escala, donde se planeaba realizar el programa, es la única que cuenta con 2 QF. La falta de tiempo estaría solucionada en gran parte debido a que un QF podría dedicarse a la atención farmacéutica usando horarios protegidos, desligándose en ese tiempo de las actividades habituales del QF director técnico de las sedes. Sin embargo, la oportunidad de hacer atención farmacéutica en otras sedes, estaría condicionada por la posibilidad de contar con un QF adicional con experiencia clínica para la atención de pacientes con horarios protegidos para ello.

Otra de las barreras mencionadas es la falta de espacio. La privacidad del paciente debe ser garantizada, por lo que la estructura física de la farmacia debe contar con espacio destinado al proceso de atención. La sede de Erasmo Escala cuenta con un espacio designado para cubrir emergencias y atender a pacientes con movilidad reducida. Por el

momento, esa sala es la opción para ofrecer al paciente la privacidad que necesita. Dicho planteamiento cuenta con el apoyo del jefe de servicio médico. No obstante, la presentación de emergencias al momento de una sesión con un paciente, o posibles sesiones médicas asignadas a ciertos horarios podrían entorpecer el proceso.

En ciertos lugares se encuentran normadas las características que deben tener los espacios de atención a pacientes en farmacias. En Castilla-La Mancha, España, el Decreto N° 102/2006 establece que las salas de atención, denominadas zonas de atención personalizada, deben ser de acceso directo a los pacientes desde la zona de dispensación y estar diferenciadas de otras zonas de farmacia (32). Asimismo, deberán tener como mínimo, una superficie de 9 metros cuadrados (32).

Si se decidiera contar con una sala destinada exclusivamente al proceso de atención farmacéutica, lo cual representa la situación ideal para el desarrollo de este proceso, ello implicaría la modificación estructural de las sedes, con la construcción de una nueva sala, o en su defecto una reasignación de espacios para las distintas actividades realizadas en las sedes de LICHE.

Otra posible barrera para la atención farmacéutica en LICHE guarda relación con la legislación de farmacias, que podrían entorpecer el proceso de atención farmacéutica. Tal como especifica el decreto N° 405/83, los QF deben despachar personalmente las recetas con prescripción de medicamentos psicotrópicos (33). Si se considera que dentro del arsenal de medicamentos que ofrece LICHE a sus pacientes, existe una gran cantidad de productos psicotrópicos, y el QF los dispensa con frecuencia a diario, ¿En qué momento, desde el punto de vista legal, podría el QF director técnico encontrar tiempo para realizar atención farmacéutica?

En el caso de la sede Erasmo Escala, el contar con 2 QF podría solucionar el problema mencionado con los psicotrópicos. Ahora bien, en el caso de las otras sedes, la situación expuesta si podría suponer un problema, siendo ésta otra razón para contar con un QF adicional.

En Chile no existen disposiciones legales que avalen la atención farmacéutica como parte de las actividades del QF en una farmacia. De todas formas, que actualmente las farmacias sean concebidas como centros de salud, y que por ende deban cooperar con acciones sanitarias, tal como estipula la ley N° 20.724 (34), puede significar un comienzo para que, a futuro, el concepto se aplique en estos establecimientos. Si por ejemplo, comparamos la situación con Perú, en ese país la ley N° 28.173 enmarca la atención farmacéutica como uno de los deberes del QF a nivel comunitario (35), por lo que éste participa de manera más activa con labores sanitarias.

Existen otros casos donde la inclusión del QF en actividades sanitarias ha dado un paso más allá. En Canadá, el QF, con una adecuada preparación clínica, puede participar en actividades de prescripción de medicamentos en varias de sus 10 provincias (36), mientras que en Nueva Zelanda el QF que garantiza su preparación clínica mediante un certificado de posgrado, entra en la categoría de prescriptor designado, es decir, puede prescribir, pero solo medicamentos específicos (37). Estas facultades otorgadas al QF hacen que éste pueda intervenir directamente en la farmacoterapia del paciente, aunque con ciertas restricciones.

Dentro de la propuesta de programa, se consideró medir parámetros de salud cardiovascular como glicemia y lípidos plasmáticos, a través del dispositivo Accutrend® Plus. Estos parámetros son medidos en LICHE por lo menos una vez al año mediante toma de muestra y determinación posterior de un laboratorio externo. Las tomas de muestra se

realizan en la sede de Erasmo Escala. En su momento se valoró medir estos parámetros mediante este sistema, sin embargo, se optó por el dispositivo puesto que podrían existir inconvenientes en caso de que el programa se replicara en otras sedes de la institución.

El dispositivo Accutrend ® Plus mide glicemia y lipidemia. No obstante, no existe certeza de que determine niveles iguales a los que lo haría un análisis de laboratorio. Scafoglieri et al. (38) realizaron un estudio donde concluyen que este dispositivo, producto de sus problemas de reproducibilidad, no debe sustituir el análisis de un laboratorio para el diagnóstico de hiperlipidemia. Por otra parte, Coqueiro et al. (39) informaron en su estudio que el dispositivo presentó buena reproducibilidad y coincidió en gran medida con los valores arrojados por análisis de laboratorio para glicemia y lipidemia (colesterol total y triglicéridos), por lo que consideran al dispositivo como alternativa para el monitoreo de estos parámetros. En el caso del programa, el dispositivo se propone para fines de monitoreo, no de diagnóstico.

Los recursos determinados durante la planificación del programa muestran que es necesario un apoyo económico para proceder con la implementación de la atención farmacéutica. Hay costos ligados al recurso material, a la contratación y/o preparación de personal, a la modificación y/o construcción de infraestructura, etc. En este trabajo se hizo una aproximación de costos, pero falta considerar, por ejemplo, los relacionados con el entrenamiento clínico del QF.

La preparación del QF en el ámbito clínico es una herramienta fundamental para un correcto desempeño en la tarea de realizar atención farmacéutica. En teoría, un QF no capacitado en el área clínica no garantizaría el mismo rendimiento que uno que si se haya entrenado. Akrom et al. (40), encontraron en un estudio observacional en Indonesia que los QF de un hospital aumentaban la detección de errores relacionados con la prescripción (duplicidad terapéutica, interacciones medicamentosas, efectos adversos, sobredosificación,

etc.) y dispensación de medicamentos luego de recibir una capacitación en atención farmacéutica.

En el caso de la epilepsia, la preparación del QF también sería fundamental para detectar posibles dificultades con el tratamiento farmacológico y otorgar así un servicio efectivo. Roth et al. (41) realizaron un estudio en Israel donde evaluaron el conocimiento de los QF de distintas áreas laborales en relación al tratamiento antiepiléptico. Los resultados informan que los QF con grado de doctor obtenían mejores resultados que otros, como los de grado máster. También se menciona que al menos el 25% de los QF no identifica el rash cutáneo por lamotrigina, que solo el 34% sabe de la interacción de fenitoína y tacrolimus, o que alrededor del 13% no reconoce la relación de levetiracetam y síntomas depresivos.

La confección del manual de FAE tiene como objetivo apoyar al QF con el seguimiento de pacientes, ofreciendo información como interacciones medicamentosas importantes, efectos adversos, etc. Si en el futuro se implementa la atención farmacéutica en LICHE, el manual podría ser de utilidad como herramienta de apoyo. Aún así, la preparación del QF que trabaje en esta actividad es fundamental, ya que se ha demostrado que mejoran la detección de errores y posibles problemas derivados de la terapia farmacológica con un adecuado entrenamiento clínico (40). Además, se debe considerar la posibilidad de que los pacientes tomen otros fármacos no vinculados a la epilepsia; un perfeccionamiento en clínica entregaría los conocimientos adecuados en relación a estos temas.

Este trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, no se llegó a implementar el programa propuesto, por lo que se desconoce su real impacto en la práctica. Además, la propuesta cuenta con inconvenientes como la falta de un espacio exclusivo para llevar a cabo la atención de pacientes, o la falta de validación de la ficha de seguimiento como instrumento clínico. Por otra parte, para la confección del manual no se consideró siempre la información más actualizada, además no incluye otros tópicos de la epilepsia como el

tratamiento de síndrome de West o Lennox-Gastaut, manejo del tratamiento de mujeres embarazadas con epilepsia, o fármacos no disponibles en Chile pero que son importados para tratar a determinados pacientes.

La proyección de este trabajo consiste en su utilización como apoyo al desarrollo de atención farmacéutica en pacientes con epilepsia. Hay una base establecida (Procedimiento operativo estándar para el proceso, manual de información sobre antiepilépticos, ficha de seguimiento, etc) sobre la cual profundizar en un futuro para perfeccionar la elaboración y prestación del servicio que se pretende ofrecer a los pacientes.

Para finalizar, se espera que, a pesar de las limitaciones expuestas, el presente trabajo sea útil para una futura implementación de un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia de LICHE, aportando como un primer paso en dicha implementación. En este contexto, podría ser beneficioso enfocarse en ciertos grupos de pacientes (refractarios, incumplidores, con etiología de epilepsia específica, etc) y plantearse objetivos acordes a su situación para lograr un beneficio integral en ellos.

Conclusión

En el marco de este proyecto se formuló un programa de atención farmacéutica para pacientes con epilepsia de LICHE. Este programa fue desarrollado con el fin de ser implementado a futuro en farmacias de la institución.

Para llevar a cabo el programa de atención farmacéutica, se determinó la necesidad de contar con diversos recursos y cumplir ciertos requisitos. Entre ellos, un QF adecuadamente entrenado para la atención y seguimiento de pacientes, personal de apoyo para el óptimo funcionamiento del proceso, disponibilidad de espacios que cumplan con ciertos criterios que aseguren el bienestar del paciente, materiales como instrumentos médicos, o registros y procedimientos que ayuden a que el programa se realice de manera adecuada. Por otro lado, se debe actuar siempre bajo las leyes vigentes. En este caso, a pesar de no existir un marco regulatorio específico para atención farmacéutica, se debe cumplir con la legislación referente a farmacias a la hora de contemplar este servicio.

La elaboración del POE se realizó con el fin de que se utilice como una guía donde se explique con claridad cómo realizar el programa piloto. Es probable que este POE sufra modificaciones a la hora de la implementación, puesto que el piloto podría mostrar que etapas deben, por ejemplo, reforzarse o reestructurarse.

El manual de FAE pretende servir como apoyo clínico al QF durante el proceso de seguimiento de pacientes. Los factores como dosificación, efectos adversos o interacciones medicamentosas deben ser considerados a la hora de valorar cambios terapéuticos. La información sobre la epilepsia y su tratamiento es amplia, puesto que existen varios tipos de crisis, más de una etiología, refractariedad, entre otros. El escenario ideal es que el manual considere la mayor cantidad de casos posibles, ya que la variedad de pacientes con epilepsia es bastante amplia.

En relación a los costos, éstos se estimaron en base a los instrumentos médicos necesarios y a la infraestructura. Sin embargo, los costos ligados al recurso humano, como la preparación clínico del QF, también deben ser considerados. El apoyo económico debe estar presente para que la implementación exitosa de la atención farmacéutica en LICHE.

Tal como se mencionó anteriormente, para realizar el programa, es necesario considerar de manera previa que recursos son necesarios para que su implementación sea factible. El entrenamiento en el campo clínico del QF, la disposición de tiempos protegidos, o el contar con los espacios físicos adecuados son factores prioritarios que debiesen resolverse tiempo antes de comenzar con la implementación del programa. Una vez cubiertas estas y demás necesidades, se puede comenzar a trabajar en el reclutamiento de pacientes para dar inicio con la atención farmacéutica.

Para finalizar, se puede concluir que este trabajo significa un primer paso en pos de implementar la atención farmacéutica en pacientes con epilepsia en LICHE. Sin embargo, las limitaciones de este trabajo, traducidas en no haber puesto en marcha el programa, impiden valorar el posible impacto de éste en los pacientes. Por ello, es necesario realizar el piloto para obtener conclusiones sólidas acerca del programa, y así realizar un perfeccionamiento del mismo para ofrecer a los pacientes con epilepsia un servicio de calidad al que puedan optar en un futuro.

Referencias

- 1) Programa de Epilepsia en Chile. Ministerio de Salud, Chile, 2016.
- 2) Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of Epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open*. 2016; 2(4): 270-274.
- 3) Pato A, Cebrián E, Cimas I et al. Análisis de costes directos, indirectos e intangibles de la epilepsia. *Neurología*. 2011; 26(1): 32-38.
- 4) Ulamek-Kozioł M, Pluta R, Bogucka-Kocka A et al. To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by ketogenic diet? That is the question. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23(4): 533-536.
- 5) M. Reis T, SA. Campos M, M. Nagai M et al. Contributions of pharmacist in the treatment of epilepsy. A systematic review. *Am J Pharm Benefits*. 2016; 8(3): 55-60.
- 6) Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management services*. McGraw-Hill, tercera edición. 2012.
- 7) M. Manan M, A. Rusli R, C. Ang W et al. Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalized epileptic patients. *J Pharm Pract Res*. 2014; 44(3): 83-88.
- 8) De Sá Borges AP, Molino Guidoni C, Domínguez Ferreira L et al. The Pharmaceutical care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci*. 2010; 32(6): 730-736.
- 9) Skowron A, Polak S, Brandys J. The impact of pharmaceutical care on patients with hypertension and their pharmacist. *Pharm Pract*. 2011; 9(2): 110-115.
- 10) Shanmugam S, Varughese J, Sukumaran Nair M et al. Pharmaceutical care for asthma patients: a developing country's experience. *J Res Pharm Pract*. 2012; 1(2): 66-71.
- 11) Kanjanasilp J, Preechagoon Y, Kaewvichit S et al. Pharmaceutical care improved outcomes in epileptic patients. *CMU. J. Nat. Sci*. 2008; 7(1): 33-45.

- 12) Losada Camacho M, Guerrero Pabon M, García Delgado P et al. Impact of a pharmaceutical care programme on health-related quality of life among women with epilepsy: a randomised controlled trial. *Health Qual life Outcomes*. 2014; 12(1): 162.
- 13) Armando P, Semería N, Tenllado M et al. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en farmacias comunitarias. *Aten Primaria*. 2005; 36(3): 129-136.
- 14) B. Christensen D, B. Farris K. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in the US. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(7-8): 1400-1406.
- 15) Stebbins M, Cutler T, Parker P. Assessment of therapy and medication therapy management. En: KODA-KIMBLE M, YOUNG L, ALLDREDGE B et al. *Applied therapeutics the clinical use of drugs*. Novena edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1-1 – 1-19.
- 16) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *International League against Epilepsy*. 2013; 54(3): 551-563.
- 17) French J, Kwan P, Fakhoury T et al. Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures: A historic controlled trial. *Neurology*. 2014; 82(7): 590-597.
- 18) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7): 1239-1276.
- 19) Micromedex® Solutions. Truven Health Analytics LLC. 2017.
- 20) Cobián Rodríguez MB. El coste del seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria (I): puesta en marcha del servicio. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2014; 6(2): 27-32.

- 21) Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna*. 2007; 24(3): 138-141.
- 22) Decreto N°3. Aprueba garantías explícitas en salud del régimen general de garantías en salud. Ministerio de salud, Chile, Marzo de 2016.
- 23) Engel J. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 178(1): 12-17.
- 24) Androsova G, Krause R, Borghei M et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2017; 58(10): 1734-741.
- 25) De Araújo G, Lobato F, Mazetto L et al. Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure*. 2012; 21(8): 619-623.
- 26) Brodtkorb E, Samsonsen C, Kutschera Sund J et al. Treatment non – adherence in pseudo – refractory epilepsy. *Epilepsy Research*. 2016; 122: 1-6.
- 27) Asadi – Pooya A, Emami M, Ashjazadeh N et al. Reasons for uncontrolled seizures in adults; the impact of pseudointractibility. *Seizure*. 2013; 22 (4): 271-274.
- 28) Marcus A. Pay up or retract? Survey creator’s demands for money rile some health researchers. *Science*. 2017.
- 29) Baslet G. Psychogenic nonepileptic seizures: a treatment review. What have we learned since the beginning of the millennium? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8: 585-598.
- 30) Ghazal RM, Galil Hassan NA, Al Ahdab OG et al. Barriers to the implementation of pharmaceutical care into the UAE community pharmacies. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2014; 4(5): 68-74.

- 31) Gastelurrutia M, Fernández-Llimos F, Benrimoj S et al. Barreras para la implantación de servicios cognitivos en la farmacia comunitaria española. *Aten Primaria*. 2007; 39(9): 465-472.
- 32) Decreto N° 102/2006. De planificación farmacéutica y requisitos, personal y autorizaciones de las oficinas de farmacia y botiquines. Consejería De Sanidad, Castilla-La Mancha, Octubre de 2006.
- 33) Decreto N° 405. Reglamento de productos psicotrópicos. Ministerio de Salud, Chile, Febrero de 1984.
- 34) Ley N° 20.724. Modifica el código sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos. Ministerio de Salud, Chile, Febrero de 2014.
- 35) Ley N° 28.173. Ley del trabajo del químico farmacéutico del Perú. Perú, Enero del 2004.
- 36) Law M, Ma T, Fisher J et al. Independent pharmacist prescribing in Canada. *Can Pharm J: CPJ*. 2012; 145(1): 17-24.
- 37) Raghunandan R, Tordoff J, Smith A. Non – medical prescribing in New Zealand: an overview of prescribing rights, service delivery and training. *Ther Adv Drug Saf*. 2017; 8(11): 349-360.
- 38) Scafoglieri A, Tresignie J, Provyn S et al. Reproducibility, accuracy and concordance of Accutrend ® Plus for measuring circulating lipid concentration in adults. *Biochem Med*. 2012; 22(1): 100-108.
- 39) Coqueiro R, Santos M, Neto J et al. Validity of a portable glucose, total cholesterol, and triglycerides multi – analyzer in adults. *Biol Res Nurs*. 2014; 16(3): 288-294.
- 40) Akrom A, Budiyo B, Supadmi W. Pharmaceutical care training increases the ability pharmacist to reduce the incidence medication error. *IJPHS*. 2015; 4(2): 119-123.

41) Roth Y, Neufeld M, Blatt I et al. An evaluation of pharmacist knowledge on treatment with antiepileptic drugs. *Seizure*. 2016; 34: 60-65.

Anexos

1. Manual de fármacos antiepilépticos
2. Ficha de seguimiento farmacoterapéutico

Los Anexos se pueden ver en el CD adjunto.



Universidad de Chile

Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas



Manual de Fármacos Antiepilépticos

Seguimiento Farmacoterapéutico en Pacientes con Epilepsia

Bastián Campos Astorga

2017

Índice

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	1
¿QUÉ SON LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS?.....	2
EPILEPSIA.....	5
TIPOS DE CRISIS.....	5
CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA EPILEPSIA	6
EPILEPSIA REFRACTARIA	7
FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS (FAE)	9
COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS SEGÚN MECANISMO DE ACCIÓN	10
USOS TERAPÉUTICOS EN EPILEPSIA, DOSIFICACIÓN Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS	14
<i>Ácido valproico</i>	14
<i>Carbamazepina/oxcarbazepina</i>	17
<i>Fenitoína</i>	22
<i>Fenobarbital/Primidona</i>	24
<i>Etosuximida</i>	26
<i>Benzodiazepinas</i>	27
<i>Lamotrigina</i>	29
<i>Levetiracetam</i>	30
<i>Topiramato</i>	32
<i>Gabapentina/pregabalina</i>	34
<i>Vigabatrina</i>	36
<i>Lacosamida</i>	37
PRINCIPALES COMORBILIDADES EN EPILEPSIA EN ADULTOS.....	39
PRINCIPALES COMORBILIDADES EN EPILEPSIA EN NIÑOS	42
FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS Y POSIBLES PROBLEMAS CARDIOVASCULARES	43
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS	46
CONSIDERACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA Y SUS COMORBILIDADES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA.....	47
MONITOREO DE NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS.....	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXO 1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	55

El QF trabajará fomentando el uso racional del medicamento, velando por la efectividad del tratamiento y seguridad del paciente.

¿Qué son los Problemas Relacionados con Medicamentos?

Los PRM son cualquier evento indeseable experimentado por el paciente que implique, o se sospeche que implique medicamentos, y que además interfiere con la consecución de los objetivos terapéuticos esperados (1).

Su detección, prevención y resolución es fundamental para el éxito u optimización del tratamiento farmacológico del paciente.

La **tabla 1** muestra la clasificación de PRM (1) según Cipolle et al.

El QF con un adecuado entrenamiento y competencias en el ámbito clínico puede contribuir en la optimización de la terapia farmacológica del paciente mediante su trabajo en la resolución y prevención de PRM, ayudando de esta manera a mejorar la calidad de vida del paciente (1).

Tabla 1. Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos según Cipolle et al.

Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos	Causas de los Problemas relacionados con Medicamentos
<p>Farmacoterapia Innecesaria (Problema de indicación)</p>	<p>Terapia duplicada: Se utilizan múltiples medicamentos para una condición que solo requiere utilizar uno.</p> <p>Utilización de medicamento sin indicación médica: No hay indicación médica válida que requiera farmacoterapia.</p> <p>Terapia no farmacológica es más apropiada: Es más adecuado tratar la condición médica con tratamiento no farmacológico.</p> <p>Adicción/uso recreacional de drogas: El problema está siendo causado por abuso de drogas/medicamentos, consumo de alcohol o cigarros.</p> <p>Tratamiento de una reacción adversa evitable: La farmacoterapia se está utilizando para tratar una reacción adversa evitable relacionada con otro medicamento.</p>
<p>Se necesita terapia farmacológica adicional (Problema de indicación)</p>	<p>Terapia preventiva: Es necesario iniciar con farmacoterapia preventiva para reducir el riesgo de desarrollo de una nueva condición.</p> <p>Condición no tratada: Una condición médica requiere iniciar farmacoterapia.</p> <p>Terapia sinérgica: Una condición médica requiere farmacoterapia adicional para conseguir efectos sinérgicos o aditivos.</p>
<p>Farmacoterapia inefectiva (Problema de efectividad)</p>	<p>Disponibilidad de medicamentos más efectivos: El medicamento no es el más efectivo para la condición médica, por lo que se necesita otro.</p> <p>Condición refractaria al medicamento: La condición médica es refractaria al medicamento, por lo que se necesita otro.</p> <p>Dosificación inapropiada: La dosificación del medicamento es inapropiada.</p> <p>Medicamento no indicado para la condición del paciente: El medicamento no es efectivo para la condición del paciente.</p>
<p>Dosificación muy baja (Problema de efectividad)</p>	<p>Dosis inefectiva: La dosis es muy baja para producir la respuesta deseada.</p> <p>Necesidad de monitoreo adicional: Se necesitan exámenes de laboratorio para determinar si la dosis es muy baja para el paciente.</p> <p>Frecuencia inapropiada: El intervalo de dosificación es muy amplio para producir la respuesta deseada.</p> <p>Interacción medicamentosa: Una interacción de medicamentos reduce la cantidad de medicamento disponible resultando en una baja en la efectividad de éste.</p> <p>Almacenamiento inadecuado: El medicamento está siendo almacenado incorrectamente, por lo que pierde potencia.</p> <p>Duración inapropiada: La duración del tratamiento farmacológico es muy breve para lograr el efecto terapéutico deseado.</p>

Clasificación Problemas Relacionados con Medicamentos según Cipolle et al.

<p>Reacción adversa a medicamentos</p> <p>(Problema de seguridad)</p>	<p>Efecto indeseado: El medicamento produce una reacción adversa que no está relacionada con la dosis del fármaco.</p> <p>Medicamento inseguro para el paciente: Se requiere un medicamento más seguro debido a los factores de riesgo del paciente.</p> <p>Interacción medicamentosa: Una interacción de medicamentos causa una reacción indeseable que no está relacionada con la dosis.</p> <p>Reacción alérgica: El medicamento provoca una reacción alérgica.</p> <p>Incremento o disminución de dosis muy rápido: Hubo un cambio muy brusco en el régimen de dosificación del medicamento lo que provocó una reacción adversa.</p> <p>Presenta contraindicación: El medicamento está contraindicado en el paciente.</p> <p>Administración incorrecta: El medicamento está siendo administrado por una vía o método incorrecto lo que resulta en una reacción adversa.</p>
<p>Dosificación muy alta</p> <p>(Problema de seguridad)</p>	<p>Dosis muy alta: La dosis del medicamento es muy alta para el paciente, provocando toxicidad.</p> <p>Necesidad de monitoreo adicional: Se necesitan exámenes de laboratorio para determinar si la dosis es muy alta para el paciente.</p> <p>Frecuencia inapropiada: El intervalo de dosificación es muy corto.</p> <p>Duración muy extensa: La duración de la farmacoterapia es muy extensa para el paciente.</p> <p>Interacción medicamentosa: Una interacción medicamentosa incrementa la cantidad disponible de medicamento provocando toxicidad en el paciente.</p>
<p>Incumplimiento</p>	<p>No entiende las instrucciones: El paciente no entiende como tomar o usar apropiadamente el medicamento prescrito para su condición.</p> <p>El paciente no puede costear el medicamento: El paciente no puede costear el medicamento prescrito para su condición.</p> <p>Paciente prefiere no tomar el medicamento: El paciente prefiere no tomar el medicamento como se indica.</p> <p>Paciente olvida tomar el medicamento: El paciente no recuerda tomar la dosis suficiente del medicamento.</p> <p>Medicamento no disponible: No hay suficiente medicamento disponible para el paciente.</p> <p>Paciente no puede tragar/administrar el medicamento: El paciente no es capaz de tragar o administrar el medicamento prescrito.</p>

De "Pharmaceutical Care Practice: The patient-Centered Approach to Medication Management Services" Por Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. McGraw-Hill, tercera edición. 2012.

Epilepsia

La Epilepsia es un trastorno neurológico de tipo crónico que se caracteriza por anomalías intermitentes en la actividad eléctrica cerebral, lo que trae como consecuencia manifestaciones clínicas denominadas crisis epilépticas, que generalmente ocurren en forma espontánea y son recurrentes. La manifestación clínica de la crisis, que pueden ser motora, sensitiva, sensorial, autonómica o psíquica, depende del área cerebral donde se origina inicialmente la descarga eléctrica anormal y cómo ella se propaga (2). Esta patología tiene un importante impacto a nivel global, ya que se estima que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo la presentan, sufriendo problemas de discriminación y estigmatización (2).

Tipos de crisis

Las crisis epilépticas se clasifican en 2 grandes tipos: crisis generalizadas y crisis parciales o focales (3). Entre las crisis generalizadas (3) se encuentran:

- **Crisis tónica-clónicas:** En primera instancia el cuerpo experimenta rigidez, el paciente cae al suelo (fase tónica) con posterior convulsión de todo el cuerpo (fase clónica).
- **Crisis tónicas:** Se caracterizan por rigidez (contracción muscular sostenida) en todo el cuerpo, lo que puede provocar que el paciente caiga al suelo.
- **Crisis clónicas:** Misma manifestación que la crisis tónico-clónica pero sin la fase de rigidez inicial.
- **Crisis de ausencia:** Se caracterizan por episodios breves de duración en el cual hay alteración en el grado de conciencia, con disociación del ambiente.
- **Crisis atónicas:** La pérdida del tono muscular es característica de este tipo de crisis.
- **Crisis mioclónicas:** En este tipo de crisis ocurren movimientos bruscos, ya sea de todo el cuerpo o una parte de él (especialmente las extremidades).

Mientras que entre las crisis parciales (3) se encuentran:

- **Crisis parciales simples:** No existe alteración de la conciencia en este tipo de crisis. Los síntomas pueden ser muy variados; motores, sensoriales, psíquicos, etc. El paciente recuerda y tiene conciencia de lo ocurrido.
- **Crisis parciales complejas:** A diferencia del tipo anterior, el paciente sufre alteración de la conciencia, por lo que no recuerda nada del episodio sufrido. Generalmente el paciente tiende a repetir ciertos movimientos, por ejemplo relamerse, abrochar botones, etc.
- **Crisis parciales con generalización secundaria:** En algunos casos, la crisis parcial puede transformarse en crisis generalizada debido a que la actividad eléctrica anómala se extiende a los 2 hemisferios cerebrales.

La importancia de conocer los distintos tipos de crisis epilépticas radica en el hecho de que ciertos Fármacos Antiepilépticos (FAE) son más efectivos en algunos tipos de crisis que en otras, por ejemplo, etosuximida solo tiene utilidad en crisis de ausencia (4). Por otro lado, existen FAE que pueden empeorar un tipo específico de crisis, por ejemplo, carbamazepina y fenitoína pueden empeorar las crisis mioclónicas (4).

Es importante considerar estos factores por los posibles PRM que puedan presentarse (PRM de indicación).

Clasificación etiológica de la Epilepsia

Epilepsia idiopática (genética): Aquella de causa genética. Ejemplos de este tipo son la Epilepsia de ausencia infantil o la Epilepsia mioclónica juvenil (3,5).

Epilepsia sintomática (metabólica-estructural): Tipo de epilepsia con etiología concreta, donde existe una anomalía estructural conocida o problema metabólico cerebral. Ejemplos de esta clasificación serían esclerosis mesial temporal, displasia cortical, malformación arteriovenosa, accidente cerebro vascular o parálisis cerebral (3,5).

Epilepsia criptogénica (desconocida): Es aquella en la cual se sospecha que la causa es sintomática, es decir, se piensa que existe alguna lesión estructural, pero en la cual no se ha podido identificar dicha lesión (3,5).

La Epilepsia sintomática o criptogénica, normalmente responde en menor medida a FAE que la Epilepsia con etiología idiopática (5), por lo que el manejo de las crisis es más complicado. Esto explica el hecho de que, las Epilepsias de ausencia o mioclónica juvenil sean de buen pronóstico, mientras que las que son debido a una esclerosis mesial temporal o malformación cortical respondan pobremente a FAE, y frecuentemente sean Epilepsias refractarias (5).

Epilepsia refractaria

La Epilepsia refractaria se define como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis (6)”. Es una condición compleja puesto que existe una alta probabilidad que al agregar un tercer FAE no se logre el control de las crisis. Se habla de que un paciente tiene solo una probabilidad aproximada de 4% de responder al tercer ensayo farmacológico con FAE utilizado (5,6).

Tal como se explicó anteriormente (clasificación etiológica de la Epilepsia), la Epilepsia de origen idiopático (genético) tiene mejor respuesta a FAE que las de tipo sintomático (metabólico-estructural) y criptogénico (desconocido). Este hecho aporta información valiosa al QF, debido a que se puede tener cierta noción de la dificultad del tratamiento farmacológico según tipo de pacientes.

Cabe destacar también el hecho de que, en diversas ocasiones, la Epilepsia refractaria se tiende a confundir con alguna circunstancia que pueda dar a entender que el paciente cursa con esta condición, por ejemplo, crisis no epilépticas psicógenas, incumplimiento de la terapia farmacológica, diagnóstico equivocado, etc (6). Analizar estos puntos puede ser de gran utilidad para el equipo de salud. El QF puede aportar de cierta manera con esta condición de “pseudorefractariedad” de la Epilepsia del paciente.

Respecto del aporte del QF en estos casos:

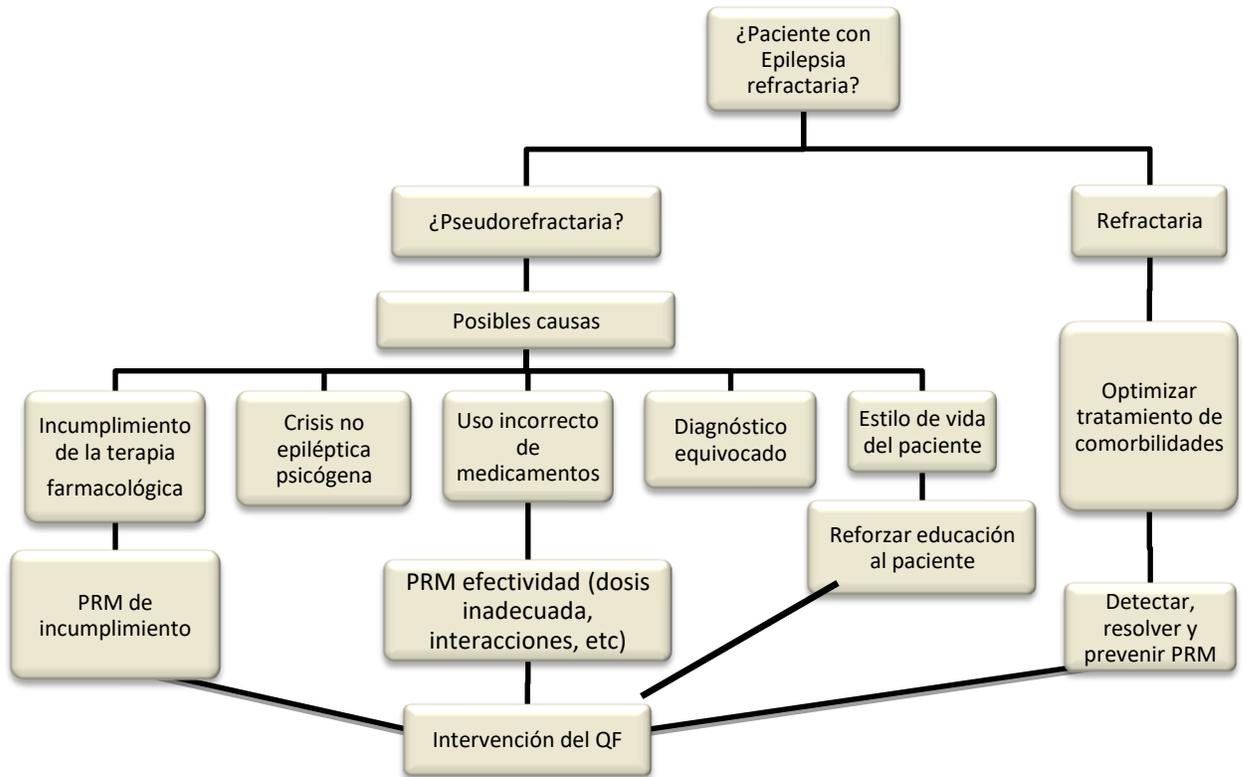
- Una de las funciones del QF al momento de realizar SFT es el de detectar, prevenir y resolver PRM. Las situaciones expuestas anteriormente son un ejemplo de este tipo de problemas. Si el paciente no está cumpliendo con la terapia, por la razón que sea, se está en presencia de un PRM de incumplimiento según la clasificación de Cipolle et al., por lo que se deben tomar las medidas respectivas para solucionar esta situación (educar al paciente respecto de su farmacoterapia, idear estrategias para que el paciente recuerde tomar sus medicamentos en caso de olvido, asegurar que el paciente almacene correctamente sus medicamentos, etc.). Es importante trabajar en conjunto con el equipo de salud respecto al cumplimiento de los tratamientos, puesto que su adecuada identificación podría ayudar a determinar si el paciente efectivamente tiene Epilepsia refractaria o no.
- En el caso de que el QF estime que existe algún tipo de inconveniente con los medicamentos (dosis incorrectas, interacciones desfavorables, etc.) éste propondrá las intervenciones respectivas al equipo médico.
- Si el QF detecta que el estilo de vida del paciente está repercutiendo de manera negativa en el control de sus crisis, (abuso de alcohol y/o drogas, falta de sueño, estrés, etc.) trabajará en el refuerzo de acciones preventivas como la educación al paciente en relación

a estos puntos, para ayudar a optimizar el tratamiento y el autocuidado, así como otras actividades de promoción en salud que sean recomendadas para cada paciente.

La **figura 2** resume las condiciones susceptibles de ser intervenidas por el QF al momento de realizar SFT a un paciente “pseudorefractario” (6).

En caso de que el paciente presente una verdadera Epilepsia refractaria y no responda correctamente a los FAE, el QF puede enfocarse en la optimización del tratamiento de las comorbilidades presentes, intentando por esta vía contribuir a la calidad de vida del paciente.

Figura 2. Condiciones susceptibles de ser intervenidas por el Químico Farmacéutico en casos de pacientes con Epilepsia pseudorefractaria.



PRM= Problemas Relacionados con Medicamentos QF= Químico Farmacéutico

Fármacos antiepilépticos (FAE)

Existen múltiples fármacos disponibles para el tratamiento de la Epilepsia. La **tabla 2** muestra la clasificación de los FAE según generación.

Tabla 2. Clasificación de fármacos antiepilépticos por generación.

Antiepilépticos de primera generación	Antiepilépticos de nueva generación
Ácido valproico	Felbamato (No en Chile)
Carbamazepina	Gabapentina
Etosuximida	Lacosamida
Fenitoína	Lamotrigina
Fenobarbital	Levetiracetam
Primidona	Oxcarbazepina
	Pregabalina
	Tiagabina (No en Chile)
	Topiramato
	Vigabatrina
	Zonisamida (No en Chile)

De "New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? Por French JA, Gazzola DM. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2011; 2(4): 141-158

Los FAE de primera generación son los más estudiados, y algunos de ellos tienen una característica importante, y es que: son potentes inductores o inhibidores enzimáticos (7), por lo que presentan más interacciones farmacocinéticas, ya sea con otros FAE o fármacos pertenecientes a otros grupos terapéuticos. Dicho esto, se puede mencionar que:

- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona son inductores enzimáticos, por lo que aumentan el metabolismo de fármacos con metabolismo microsomal, provocando una disminución de la concentración plasmática de éstos (7).
- Ácido valproico es inhibidor enzimático, por lo que las concentraciones plasmáticas de ciertos fármacos con metabolismo microsomal se verán reducidas (7).

Combinación de Fármacos Antiepilépticos según mecanismo de acción

Los FAE presentan un mecanismo de acción asociado (o incluso múltiples) para lograr el control de las crisis.

Tabla 3. Clasificación de fármacos antiepilépticos según su principal mecanismo de acción

Bloqueadores de los canales de sodio	Canales rápidos de sodio: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina. Canales lentos de sodio: lacosamida
Bloqueadores de los canales de calcio	Pregabalina, gabapentina etosuximida
Fármacos GABA-érgicos	Prolongan la apertura del canal de cloro: fenobarbital, primidona Incrementan la frecuencia de apertura del canal de cloro: benzodiazepinas Inhibe la GABA-transaminasa: vigabatrina Bloquea la recaptación sináptica de GABA: tiagabina
Moduladores de proteína 2A	levetiracetam
Inhibidores anhidrasa carbónica	acetazolamida
Múltiples mecanismos de acción	Ácido valproico, topiramato, felbamato, zonisamida.

De "Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy?" por Brodie MJ, Sills GJ. European Journal of Epilepsy. 2011; 20(5): 369-375.

La **tabla 3** muestra el principal mecanismo de acción de los distintos FAE. Muchos de ellos presentan más de un mecanismo de acción. Por ejemplo, ácido valproico puede modular la acción GABAérgica, además de presentar acción antagónica al glutamato (7,8), o levetiracetam además de modular la proteína 2A tiene cierta actividad GABAérgica (8).

En muchas ocasiones no basta con la monoterapia para estabilizar las crisis del paciente, por lo que se hace necesario la asociación de 2 o más FAE.

Respecto de la combinación de FAE según mecanismo de acción, se puede decir que:

- Se aconseja que la combinación elegida de FAEs sea con fármacos con mecanismos de acción diferentes. En general, se acepta que la combinación de FAE bloqueador de canales de sodio + FAE GABAérgico o con múltiples mecanismos de acción es una asociación eficaz y ventajosa (8).
- La combinación de 2 fármacos bloqueadores de canales de sodio puede mejorar la eficacia, pero se potencian los efectos neurotóxicos, por lo que podría aparecer mareo, diplopía, ataxia, entre otros (8). Un ejemplo de efecto adverso, ocurre debido a una interacción de tipo farmacodinámica entre carbamazepina + lamotrigina en la cual se ven potenciados los efectos neurotóxicos de ambos fármacos, especialmente si los niveles plasmáticos de carbamazepina son mayores a 8 mg/L al momento de agregar lamotrigina (8,9,10). Incluso se ha mencionado que la combinación de lamotrigina + carbamazepina/oxcarbazepina puede resultar en antagonismo farmacodinámico (10). La asociación de carbamazepina + oxcarbazepina también puede exacerbar los efectos neurotóxicos (10).
- La asociación de 2 fármacos con actividad GABAérgica podría aumentar la eficacia, pero se vería reducida la tolerabilidad por parte del paciente, ya que los efectos a nivel de SNC pueden verse exacerbados con la combinación de este tipo de fármacos (8). El QF deberá evaluar la terapia farmacológica del paciente tomando atención en cómo tolera el paciente la terapia combinada con 2 FAE GABAérgicos.

Entonces, cuando se dé el caso de pacientes con tratamiento con FAE de igual mecanismo de acción, es necesario poner particular atención a las manifestaciones neurotóxicas mencionadas cuando realice el seguimiento a un paciente que presente asociación de FAE bloqueadores de los canales de sodio, y los efectos de sedación y somnolencia cuando la combinación consista en 2 GABAérgicos, puesto que pueden interferir directamente con la adherencia a la terapia por parte del paciente.

El ácido valproico, debido a sus múltiples mecanismos de acción, se presenta como un buen candidato para la asociación de FAE (8). Sin embargo, es conveniente destacar algunas combinaciones de este FAE que podrían resultar perjudiciales para el paciente. Ácido valproico+ fenobarbital/topiramato aumenta el riesgo de encefalopatía en el paciente, por un mecanismo postulado que se explica más adelante (efectos adversos de ácido valproico) (11).

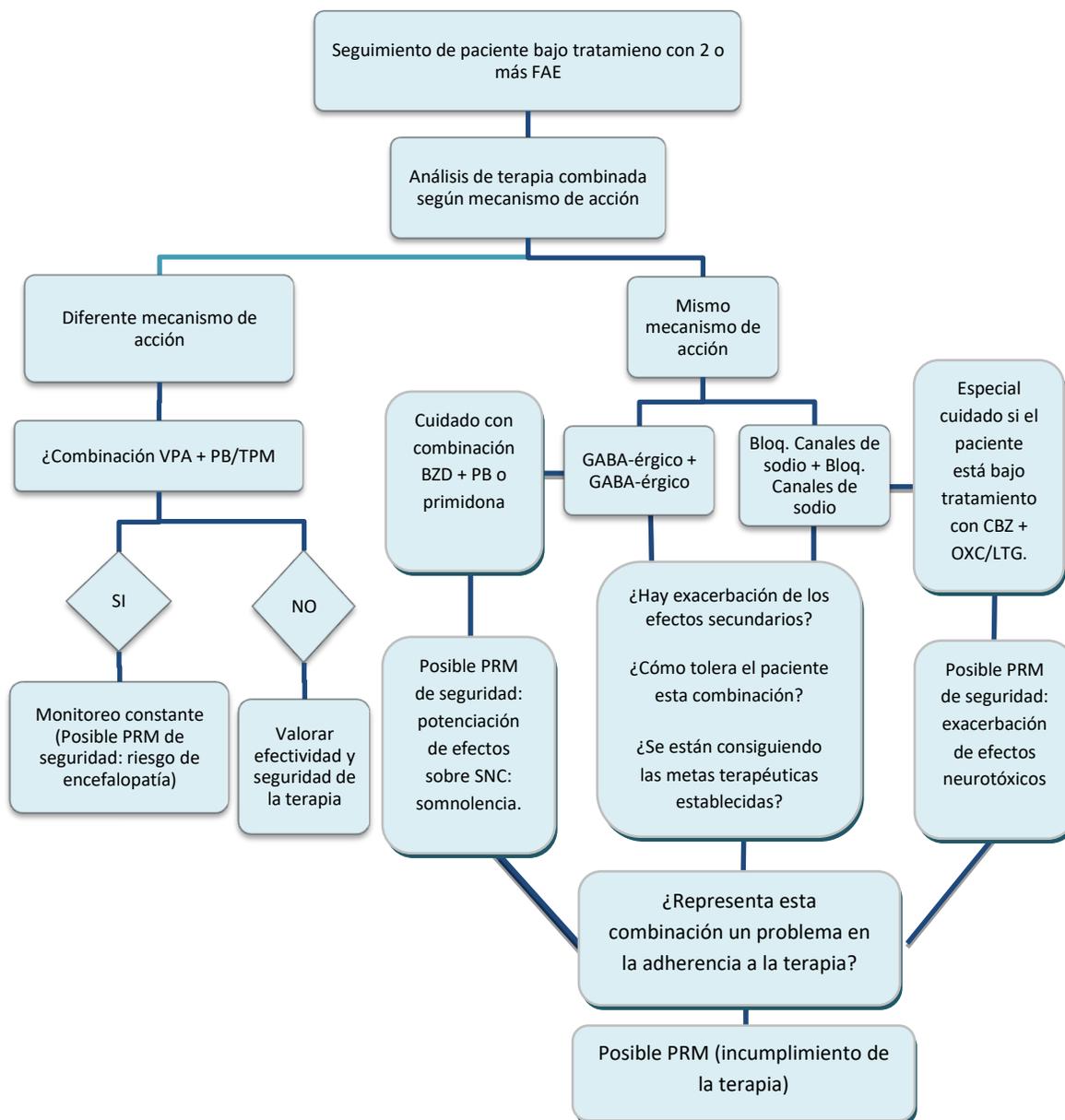
En cuanto a combinaciones favorables, a pesar de la interacción presentada a nivel de farmacocinética, en la cual ácido valproico (FAE con múltiples mecanismos de acción) aumenta los niveles plasmáticos de lamotrigina (FAE bloqueador de canales de sodio) por disminución de su clearance y aumento en su vida media, esta combinación ha resultado ser bastante efectiva, ya sea en Epilepsias con crisis parciales o generalizadas (8,10). De todas formas, la dosis utilizada de lamotrigina debe ser menor a cuando ésta se utiliza en monoterapia, debido a que el riesgo de sufrir erupciones cutáneas por este FAE depende en gran medida de su dosis, por lo que el efecto inhibitorio del ácido valproico podría favorecer este hecho (8,10).

Otras combinaciones que han mostrado efectividad, aunque con tamaños de muestra pequeño o reportes de casos (8) son:

- Ácido valproico + etosuximida en Epilepsia con crisis de ausencia
- Fenobarbital + fenitoína en crisis tónica clónicas generalizadas, aunque considerando el perfil de reacciones adversas de ambos FAE, debería evitarse esta combinación.
- Carbamazepina + ácido valproico o vigabatrina en crisis parciales
- Lamotrigina + topiramato en un variado tipo de crisis

La **figura 3** resume lo expuesto en relación a la combinación de FAE según su mecanismo de acción, dando una pauta al QF sobre cómo analizar la terapia antiepiléptica del paciente y qué consideraciones debería tener.

Figura 3. Análisis de la terapia antiepiléptica en base a mecanismos de acción.



BZD= benzodiazepinas CBZ= carbamazepina FAE= Fármaco Antiepiléptico LTG= lamotrigina OXC= oxcarbazepina PB= fenobarbital

PRM= Problemas Relacionados con Medicamentos SNC= Sistema Nervioso Central TPM= topiramato VPA= ácido valproico

Usos terapéuticos en Epilepsia, dosificación y efectos adversos de Fármacos Antiepilépticos

Ácido valproico

En base a la evidencia disponible (4), se puede decir que este fármaco como monoterapia:

- Ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la Epilepsia de ausencia infantil.
- Es probablemente efectivo en Epilepsias con crisis parciales en adultos.
- Es posiblemente efectivo en Epilepsia con crisis parciales en niños, adultos y niños con crisis generalizadas tónico-clónicas y Epilepsia Rolándica Benigna.
- Es potencialmente efectivo en Epilepsia con crisis parciales en el adulto mayor y altamente efectivo en Epilepsia mioclónica juvenil.

14

Dosificación

En adultos (12):

- La dosis inicial es de 10 a 15 mg/Kg por día.
- La dosis puede incrementarse en 5 a 10 mg/Kg por semana hasta lograr una respuesta adecuada.
- La dosis diaria no debe exceder los 60 mg/Kg.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 10 a 15 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 15 a 20 mg/kg por día.

Efectos adversos

Osteoporosis

Ácido valproico provocaría un aumento en la actividad osteoclástica, con la consecuente resorción ósea y desmineralización del hueso (14). Este efecto se debe considerar especialmente en los adultos mayores, debido a que la osteoporosis es más frecuente en ellos que en otros grupos etarios (15).

Cuando se presenta esta condición, el tratamiento de elección consiste en 1200 a 1500 mg diarios de calcio, bifosfonatos o administración de 2000 a 4000 UI de vitamina D por día, dependiendo de la severidad de la enfermedad (15). Además, el paciente debe evitar fumar y beber alcohol, cuidar la dieta y realizar actividad física (15).

La etiología de la epilepsia también podría ser un factor a considerar en osteoporosis, ya que se ha encontrado que tanto la epilepsia sintomática como idiopática se asocian con problemas óseos (15).

Alopecia

Con frecuencia variable (6-12%), puede haber pérdida de cabello o cambios en su textura con el uso de este fármaco (16). Este efecto adverso se puede observar aproximadamente 3 meses después de iniciado el tratamiento, aunque en ciertos casos puede aparecer después de 1 o 2 años (7,16). El trastorno es reversible con la suspensión del ácido valproico (16).

Cambios metabólicos

Se trata de un efecto que no tiene relación con la dosis (17). Ácido valproico puede provocar hiperinsulinemia, siendo este un factor de riesgo cardiovascular, puesto que el aumento de insulina plasmática contribuye a la resistencia a la misma, a aumentar de peso, a desarrollar diabetes tipo 2, etc (7,17,18). Los pacientes obsesos que presentan Epilepsia están más propensos a desarrollar estos problemas (17).

Encefalopatía hiperamonémica

Si bien el ácido valproico determina frecuentemente una hiperamonemia que habitualmente es asintomática, puede provocar una encefalopatía hiperamonémica, un efecto adverso de gravedad considerable, ya que puede provocar la muerte (7,11).

No existe claridad respecto de los mecanismos involucrados en este proceso, pero se postula que ciertos metabolitos del ácido valproico estimulan la glutaminasa renal y/o inhiben la actividad de enzimas del ciclo de la urea, con el consecuente aumento de niveles de amonio en la sangre (11).

Los síntomas que se presentan en esta condición (11) son:

- Disminución del nivel de conciencia
- Somnolencia que puede llegar a letargia, ataxia, vómitos.
- Déficit neurológico focal
- Fiebre
- Ambliopía
- Convulsiones

Los FAE fenobarbital y topiramato también favorecen la hiperamonemia, al parecer mediante la inhibición de la glutamato sintasa y aumento en los niveles de metabolitos de ácido valproico que inhiben el ciclo de la urea, por lo que la asociación de estos FAE con ácido valproico podría aumentar el riesgo de encefalopatía (11).

Al parecer este efecto adverso no se relaciona con los niveles plasmáticos de ácido valproico, por lo que sería independiente de la dosis utilizada (11).

Trombocitopenia

Una disminución en el nivel de plaquetas puede presentarse en el tratamiento con ácido valproico, siendo este efecto adverso dosis dependiente (7,19).

La trombocitopenia puede ser asintomática, pero en algunos casos (19) puede manifestarse con signos de:

- Sangrado (petequias)
- Hematomas
- Flujo menstrual excesivo en el caso de las mujeres
- Colitis hemorrágica
- Hematemesis

Las mujeres serían más propensas a desarrollar trombocitopenia que los hombres (19). Niveles de ácido valproico por encima de 110 mg/L en mujeres y 135 mg/L en hombres aumentan el riesgo de este efecto adverso (12,19).

En cuanto a grupos etarios, se sugiere en algunos casos que los adultos mayores son más susceptibles de desarrollar trombocitopenia por ácido valproico, aunque esto no está del todo claro (19).

No existe claridad del tiempo que demora en expresarse la trombocitopenia, ya que diversos estudios han mostrado bastante variabilidad (19).

Por último, la trombocitopenia por ácido valproico es un trastorno de carácter reversible, siendo necesaria la suspensión del tratamiento o la disminución de la dosis de este FAE (19).

Hepatotoxicidad

Puede ocurrir toxicidad hepatocelular por ácido valproico, siendo más común en los pacientes pediátricos (7,20). Un signo de este hecho es el aumento de transaminasas, con una elevación del doble de los niveles normales (del límite superior del rango de normalidad) de Alanina aminotransferasa (ALT) y/o una relación ALT/ fosfatasa alcalina mayor a 5 (20).

Al momento de realizar Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes con ácido valproico, es necesario tener en consideración:

- La osteoporosis, sobre todo en adultos mayores (especialmente mujeres), pues hay mayor probabilidad de que se presente un PRM de seguridad. Educar al paciente puede ser una buena medida para combatir esta afección. Por ejemplo, informar sobre los beneficios de la actividad física.
- Llevar control de peso y glicemia cuando el paciente esté bajo tratamiento con este FAE, sobre todo en pacientes obesos, ya sea por el posible riesgo del ácido valproico o por el contexto actual de incidencia y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Incitar al

paciente a realizar ejercicio físico y alimentarse adecuadamente para contrarrestar los posibles efectos de este FAE sobre el peso y metabolismo de la glucosa.

- Ante la inmediata sospecha de encefalopatía hiperamonémica, avisar rápido al médico tratante, debido a que estaría en presencia de un PRM de seguridad grave.
- Ante la sospecha de trombocitopenia, informar al médico tratante con el fin de corroborar mediante exámenes hematológicos esta posible afección. (posible PRM de seguridad)
- Solicitar exámenes de laboratorio (Pruebas Hepáticas) en pacientes que inician con ácido valproico para comprobar los niveles de transaminasas.
- Si se presenta alopecia, evaluar el impacto que puede tener este hecho en la adherencia del paciente.
- Interacciones, especialmente casos de insuficiencia renal y hepática.

Carbamazepina/oxcarbazepina

Ambos FAE comparten el mismo mecanismo de acción (bloqueador de los canales de sodio), aunque el perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos es mejor para oxcarbazepina (7,21). Una característica importante de carbamazepina es su potencial de producir inducción enzimática (21). Con oxcarbazepina se arregla en cierta medida este problema, puesto que su efecto inductor enzimático es bastante menor que el de carbamazepina (21).

Según la evidencia disponible (4), se puede decir que carbamazepina como monoterapia:

- Ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de Epilepsia en adultos con crisis parciales.
- Es posiblemente efectiva para el tratamiento de Epilepsia con crisis parciales en niños y adulto mayor, niños y adultos con crisis generalizadas tónico-clónicas y Epilepsia Rolándica Benigna.

Mientras que la evidencia (4) dice que oxcarbazepina en monoterapia:

- Ha demostrado ser efectiva en niños con Epilepsia con crisis parciales.
- Es posiblemente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis parciales y adultos con Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas.
- Es potencialmente efectiva en niños con Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas y en Epilepsia Rolándica Benigna.

No se recomiendan para todos los tipos de crisis, ya que tanto carbamazepina como oxcarbazepina podrían agravar las crisis de ausencia y mioclónicas (4).

Dosificación (carbamazepina)

En adultos y mayores de 12 años (12):

- La dosis habitual de inicio es de 200 mg cada 12 horas.
- La dosis puede aumentarse en 200 mg diarios en intervalos semanales, hasta la consecución de una respuesta óptima del paciente.
- La dosis habitual de mantención oscila entre 800 y 1200 mg diarios.
- La dosis máxima recomendada es de 1200 mg diarios, siendo raras las ocasiones donde se alcanzan los 1600 mg por día.

En niños (13):

- La dosis de inicio es de 4 a 10 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 15 a 30 mg/kg por día.

Dosificación (oxcarbazepina)

En adultos (12,21):

- La dosis inicial es de 600 mg, 2 veces al día.
- La dosis se incrementa en 300 mg cada 3 días, hasta una dosis habitual de mantención de 1200 a 2400 mg diarios. En general, se consideran los 1200 mg diarios como una dosis efectiva.

En niños (13):

- La dosis de inicio es de 5 a 10 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 30 a 50 mg/kg por día.

Efectos adversos

Hiponatremia

En la mayoría de ocasiones, la hiponatremia causada por estos fármacos es asintomática. La incidencia varía entre un 4,8 a 40% en pacientes que se tratan en monoterapia con carbamazepina (22).

Factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de hiponatremia (22) son:

- Paciente de más de 40 años de edad
- Sexo femenino
- Menstruación
- Insuficiencia renal
- Condiciones psiquiátricas

- Polidipsia
- Uso adicional de fármacos que puedan provocar hiponatremia
- Cirugía

La hiponatremia por carbamazepina/oxcarbazepina se debería a un aumento en la liberación de la hormona antidiurética (ADH), aunque existe una segunda hipótesis, que menciona que la hiponatremia sería producto del aumento en la sensibilidad de los receptores de ADH en el túbulo contorneado distal del riñón, lo que provocaría aumento en la retención de agua (21,22,23).

La hiponatremia se clasifica según su gravedad, y los síntomas varían según ésta. La **tabla 4** muestra los signos y síntomas asociados según la gravedad de la hiponatremia (22).

Tabla 4. Signos y síntomas de hiponatremia según su gravedad.

Niveles de sodio	Gravedad	Signos y síntomas
135-145 mEq/L	Normal	-----
130-135 mEq/L	Hiponatremia leve	Fatiga Dolor de cabeza Náuseas
121-129 mEq/L	Hiponatremia moderada	Confusión Desorientación Letargia
<125 mEq/L	Hiponatremia severa	Crisis convulsivas Dificultad para respirar Pérdida del estado de alerta Coma

Cabe destacar que normalmente la hiponatremia por carbamazepina/oxcarbazepina no requiere suspensión del tratamiento, a menos que los niveles de sodio caigan bajo los 125 mEq/L (22).

Tal como se mencionó anteriormente, hay otros fármacos que también pueden producir hiponatremia (23), los cuales son:

- Diuréticos tiazídicos
- Antidepresivos ISRS
- Neurolépticos
- Desmopresina

La depresión y los trastornos psicóticos son comorbilidades comunes en pacientes con Epilepsia (24). Debido a esto, es importante evaluar la terapia del paciente cuando esté bajo tratamiento con carbamazepina/oxcarbazepina y además algún ISRS o neuroléptico, sea mayor de edad, etc.

Algunos puntos adicionales (22) a considerar:

- La hiponatremia es más frecuente con el uso de oxcarbazepina que con carbamazepina.
- Se ha observado hiponatremia en niños tratados con oxcarbazepina.
- En adultos, no se ha observado relación entre la hiponatremia y la dosis del fármaco.

Osteoporosis

Carbamazepina y en menor medida oxcarbazepina, inducen las enzimas microsomales del citocromo P-450, lo que interfiere con el metabolismo de la vitamina D, dando como resultado una mayor producción de sus metabolitos inactivos (14). Esto provoca una disminución en la absorción de calcio, por lo que se ve aumentada la resorción ósea con el consecuente riesgo de osteoporosis (13). El efecto es especialmente preocupante en adultos mayores, que tienen mayor riesgo de fracturas que otros grupos etarios (15).

Tal como se menciona en los efectos adversos de ácido valproico, la osteoporosis por carbamazepina puede ser tratada con 1200-1500 mg de calcio diarios, bifosfonatos, o 2000 a 4000 UI de vitamina D por día (15). Se debe estimular la actividad física en el paciente, que cese sus hábitos de fumar o beber alcohol en caso que los tenga, y que cuide su dieta (15).

Efectos neurotóxicos

Se puede presentar vértigo, diplopía, ataxia, somnolencia, trastornos de la visión, cefaleas, etc (7,21). Es más común que estos efectos se presenten con el tratamiento con carbamazepina que con oxcarbazepina, de hecho, con el cambio de carbamazepina por oxcarbazepina éstos se ven reducidos (21).

Los efectos como somnolencia, cefalea y mareos aparecen en poco más del 10% de pacientes tratados con oxcarbazepina, mientras que la ataxia, diplopía o ataxia ocurren en el 4% de pacientes (21). Estos efectos se consideran de gravedad leve a moderados, y en general, no representan motivos de abandono del tratamiento por parte del paciente (21).

Reacciones de hipersensibilidad

Son más comunes con carbamazepina que con oxcarbazepina (7,21). La reactividad cruzada ente ambos FAE sería de un 25 a 31% (21).

Se caracterizan por la triada de fiebre, erupciones cutáneas y compromiso de órganos internos (4,25).

Puede comenzar dentro de las primeras 2 a 8 semanas, manifestándose inicialmente con fiebre y luego con erupciones cutáneas tipo exantema o pústulas (25). Incluso pueden presentarse reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, dermatitis exfoliativa, etc (7,25). Otros problemas que pueden aparecer son hepatitis, nefritis, anemia hemolítica, agranulocitosis, etc (25). Es un problema grave que puede amenazar la vida del paciente, por lo que el FAE en cuestión debe ser suspendido (25).

Es importante destacar el hecho de que puede existir reacción cruzada de hipersensibilidad entre los FAE aromáticos de primera generación (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona), probablemente debido a la formación de metabolitos reactivos areno óxidos (26), comunes en este tipo de FAE.

Cambios metabólicos

Carbamazepina y oxcarbazepina pueden afectar negativamente al perfil lipídico, ya que en ciertas ocasiones pueden aumentar el colesterol LDL y triglicéridos plasmáticos (18). Además, carbamazepina también puede provocar aumento de peso (18).

El cambio de carbamazepina por oxcarbazepina, al parecer, normalizaría los niveles plasmáticos de colesterol total (18).

Considerar en el seguimiento del paciente con carbamazepina/oxcarbazepina:

- La hiponatremia asociada al uso de carbamazepina/oxcarbazepina es generalmente leve a moderada, por lo que los síntomas podrían confundirse con otras condiciones, sobre todo con problemas de neurotoxicidad. De todas formas, se puede sospechar hiponatremia si el paciente es adulto mayor, toma medicamentos con potencial riesgo de desarrollar hiponatremia o presenta alguna condición que lo haga propenso a padecer de este desbalance de sodio. En caso de que el paciente presente síntomas asociados a hiponatremia y tenga además factores de riesgo, debiera monitorizarse los niveles de electrolitos plasmáticos.
- En relación a la posible osteoporosis por carbamazepina, es importante considerar que los adultos mayores son más propensos a sufrir problemas de fracturas, en especial las mujeres, por lo que con este grupo se debe tener especial cuidado, más aún teniendo en cuenta la somnolencia que pueden provocar estos fármacos, ya que puede aumentar el riesgo de caídas y pérdida de la funcionalidad.
- Los efectos neurotóxicos, que pueden interferir con la seguridad y cumplimiento farmacológico del paciente.
- EL QF debe estar atento a las posibles manifestaciones de hipersensibilidad (fiebre, erupciones cutáneas, debilidad, etc.), y derivar a médico inmediatamente si sospecha de una reacción de este tipo por FAE. También debe corroborar el hecho de que no se reemplace la carbamazepina/oxcarbazepina por fenobarbital, primidona o fenitoína debido a lo posible reactividad cruzada.
- Al igual que en el caso de ácido valproico, como parte del Seguimiento Farmacoterapéutico es conveniente llevar registros de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente lípidos plasmáticos y peso corporal.
- Interacciones, sobre todo en casos de insuficiencia renal y hepática.

Fenitoína

La evidencia (4) menciona que este fármaco como monoterapia:

- Ha demostrado ser efectiva en adultos con Epilepsia con crisis parciales.
- Es posiblemente efectiva en niños con Epilepsia con crisis parciales y en niños y adultos con crisis generalizadas tónico-clónicas.

Fenitoína puede agravar las crisis de ausencia, mioclónicas y tónico-clónicas (4).

Dosificación

En adultos (12):

- La dosis inicial es de 100 mg, 3 veces al día.
- La dosis se ajusta según la respuesta individual, y puede llegar hasta 600 mg diarios como máximo.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 5 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 5 a 8 mg/kg por día.

Efectos adversos

Osteoporosis

Ver descripción de osteoporosis de carbamazepina/oxcarbazepina. (Página 20)

Cambios metabólicos

Fenitoína puede modificar el perfil lipídico de los pacientes que estén bajo tratamiento, aumentando el nivel plasmático de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total (18). Además podría aumentar el peso corporal del paciente y favorecer un estado de hiperinsulinemia, lo que aumentaría el riesgo de padecer problemas cardiovasculares (18).

Reacciones de hipersensibilidad

Ver descripción de carbamazepina/oxcarbazepina. (Comparten metabolitos areno óxidos, responsables en parte de las reacciones de hipersensibilidad). (Páginas 20-21)

Efectos neurotóxicos

Estos efectos dependen de la dosis de fenitoína (se manifiestan con mayor frecuencia cuando se excede del rango de referencia de niveles plasmáticos, 20 mg/L) y se manifiestan comúnmente como nistagmo, diplopía, ataxia, somnolencia, cansancio, incoordinación, etc (7,9).

El cansancio y somnolencia se presentan en cerca del 16 y 3%, respectivamente, en pacientes adultos que sobrepasan los niveles plasmáticos terapéuticos de este FAE, aunque también en cerca del 17% de pacientes, ya sean niños, adultos o ancianos, se han manifestado estos síntomas aún cuando los niveles plasmáticos de fenitoína estén en el rango terapéutico (27).

Problemas dermatológicos y gastrointestinales

Los pacientes bajo tratamiento con fenitoína pueden experimentar efectos dermatológicos indeseados como hirsutismo, hipertrichosis, acné, etc (7,28). Además, también puede aparecer hiperplasia gingival (7,28). Estos efectos son importantes de considerar, sobre todo en mujeres y pacientes jóvenes, debido a que pueden tener efectos negativos en su calidad de vida, además de interferir con la adherencia al tratamiento (28).

Trastornos conductuales

Síntomas depresivos, irritabilidad, hiperactividad (esta última especialmente en niños) o trastornos de la memoria pueden manifestarse en el tratamiento con fenitoína (24,27).

En pacientes bajo tratamiento con fenitoína considerar:

- En relación a la posible osteoporosis por fenitoína, hay que considerar que los adultos mayores están más propensos a sufrir problemas de fracturas, en especial las mujeres. Se debe tener precaución y tomar medidas de educación al paciente (informar sobre los daños de fumar y beber alcohol, los beneficios del ejercicio físico, etc.)
- Como parte del Seguimiento, llevar registro de lípidos plasmáticos y peso corporal, que son los parámetros que se verían afectados en mayor medida por fenitoína. La consideración debe ser mayor en pacientes con problemas cardiovasculares ya diagnosticados.
- Estar atento a las posibles manifestaciones de hipersensibilidad a fenitoína (fiebre, erupciones cutáneas, debilidad, etc.) y derivar inmediatamente a médico en caso de sospecha. Corroborar que la terapia de reemplazo no sea con carbamazepina, fenobarbital, primidona por posible reactividad cruzada.
- Manifestaciones de neurotoxicidad por fenitoína son comunes cuando sobrepasan el rango 10-20 mg/L. Si el QF sospecha de esto, debe informar al médico y solicitar niveles plasmáticos de este fármaco en caso que lo estime necesario.
- Evaluar la adherencia a la terapia por parte de pacientes jóvenes y de sexo femenino, sobre todo en caso de manifestación de problemas como hirsutismo, acné o hiperplasia gingival.

- Interacciones, especialmente en casos de insuficiencia renal y hepática.

Fenobarbital/Primidona

En base a la evidencia disponible (4), podemos decir que fenobarbital en monoterapia:

- Es posiblemente efectivo en niños y adultos con Epilepsia con crisis parciales y niños y adultos con Epilepsia con crisis parciales y generalizadas del tipo tónico-clónicas.

Mientras que primidona (4):

- Es potencialmente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis parciales.

Fenobarbital puede agravar las crisis de ausencia (4).

Dosificación (fenobarbital)

En adultos (12):

- La dosis habitual es de 50 a 100 mg, 2 o 3 veces al día.
- No requiere titulación.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 3 a 5 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 5 a 8 mg/kg por día.

Dosificación (primidona)

En adultos y mayores de 8 años (12):

- En los primeros 3 días de tratamiento, la dosis habitual es de 100 a 125 mg diarios. En los siguientes 3 días, la dosis es de 100 a 125 mg 2 veces al día. Luego, en los 3 días posteriores la dosis es de 100 a 125 mg 3 veces al día.
- Luego, se busca la dosis de mantención, la cuál es de 250 mg, 3 o 4 veces al día. En caso de ser necesario, la dosis de mantención puede incrementarse a 250 mg 5 o 6 veces al día, procurando no exceder los 2 gramos diarios.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 5 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 10 a 25 mg/kg por día.

Efectos adversos

Osteoporosis

Ver descripción en carbamazepina/oxcarbazepina. (Página 20)

Reacciones de hipersensibilidad

Ver descripción en carbamazepina/oxcarbazepina. (Páginas 20-21)

Efectos tóxicos a nivel de SNC

Somnolencia, confusión, letargia, ataxia, nistagmo son efectos que pueden presentarse con fenobarbital/primidona (7). La somnolencia es uno de los efectos secundarios característicos en adultos (8). Además, se puede ver potenciada cuando el paciente está bajo tratamiento concomitante con benzodiazepinas, vigabatrina u otro fármaco depresor del Sistema Nervioso Central (8).

Trastornos conductuales

Con estos FAE puede ocurrir que el paciente presente síntomas de depresión, siendo más frecuente en adultos (7,24,27). En dosis bajas de fenobarbital, donde no se alcanzan niveles plasmáticos en el rango terapéutico, se pueden presentar efectos agresividad, hiperactividad o dificultad para dormir, siendo especialmente relevante en niños (27).

Considerar en el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con fenobarbital/primidona:

- Estar atento a posibles manifestaciones de hipersensibilidad (fiebre, erupciones cutáneas, debilidad, etc.) a estos FAE. Tomar la misma precaución que con carbamazepina y fenitoína (corroborar que el reemplazo de fenobarbital/primidona no sea por otros FAE aromáticos de primera generación).
- El riesgo de osteoporosis, considerando que puede presentarse un PRM de seguridad, sobre todo en pacientes más susceptibles, como los adultos mayores.
- Los efectos tóxicos a nivel central, ya que se puede dar el caso de que interfieran con el cumplimiento terapéutico del paciente o representen un problema de seguridad. Tener especial precaución en pacientes que además estén siendo tratados con otros depresores del SNC, como las benzodiazepinas.
- Los posibles efectos sobre el estado de ánimo. En niños tener precaución con que las concentraciones plasmáticas de fenobarbital estén dentro del rango terapéutico establecido.

- Interacciones y casos de insuficiencia renal y hepática.

Etosuximida

En base a la evidencia (4), etosuximida en monoterapia:

- Ha demostrado ser efectiva en niños con Epilepsia de ausencia.

26

Dosificación

En adultos (12):

- La dosis inicial es de 500 mg por día.
- La dosis puede incrementarse en 250 mg cada 4 a 7 días, hasta lograr la respuesta adecuada.
- No se recomienda exceder los 1500 mg diarios. Si esto sucede, se recomienda que el paciente esté bajo estricta supervisión de su médico.

En niños (13):

- La dosis de inicio es de 10 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 15 a 40 mg/kg por día.

Efectos adversos

Trastornos conductuales

Etosuximida puede provocar problemas conductuales en los pacientes, como depresión, irritabilidad, hiperactividad, entre otros (24,27). En niños además de los problemas mencionados, se han reportado alteraciones en el lenguaje, así como también trastornos relacionados con la memoria (27).

Efectos neurotóxicos

Efectos como somnolencia, ataxia, confusión, dolor de cabeza, entre otros efectos pueden presentarse en el tratamiento con etosuximida (7,27). La somnolencia se manifiesta en mayor medida durante los primeros días de tratamiento (27).

Trastornos hematológicos

Problemas relacionados con leucocitos como neutropenia/agranulocitosis se pueden presentar a lo largo del tratamiento debido a un efecto tóxico de etosuximida, aunque se consideran raros (7).

Considerar en el seguimiento de pacientes con etosuximida:

- Los trastornos conductuales que pudiesen presentarse, especialmente en pacientes con síntomas previos de depresión u otro trastorno psiquiátrico.
- Los efectos tóxicos a nivel de SNC, por influir en la seguridad y posiblemente en el cumplimiento del paciente.
- Estar atento a cualquier síntoma de neutropenia/agranulocitosis (fiebre, infecciones, etc.). si el QF sospecha de esta situación, dará inmediato aviso al médico correspondiente y sugerirá que se realicen exámenes hematológicos.
- Posibles interacciones, y situaciones de insuficiencia renal y hepática.

Benzodiazepinas

Respecto de este grupo de fármacos, la evidencia (4) menciona que en monoterapia:

- Son potencialmente efectivas en niños y adultos con Epilepsia con crisis parciales. Específicamente, clobazam en niños, y clonazepam en niños y adultos.

Dosificación (clonazepam)

En adultos (12):

- La dosis de inicio es de 1,5 mg diarios divididos en 3 tomas.
- La dosis puede aumentarse en 0,5 o 1 mg semanal hasta lograr el control de las crisis del paciente, considerando también la tolerabilidad de éste.
- La dosis máxima es de 20 mg diarios.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 0,01 a 0,03 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 0,1 a 0,2 mg/kg por día.

Efectos adversos

Tolerancia y dependencia

A largo plazo, las benzodiazepinas pueden provocar dependencia (29). Este efecto ocurre especialmente con las benzodiazepinas de vida media corta y alta potencia (alprazolam, triazolam, midazolam), retiro abrupto de la benzodiazepina, altas dosis y tiempo prolongado de tratamiento (29).

Amnesia anterógrada

Las benzodiazepinas pueden provocar problemas para recordar los acontecimientos anteriores a la administración del medicamento (29). Se debe tener especial cuidado con los pacientes adultos mayores, debido a que tienen una menor capacidad de metabolización (29).

Efectos tóxicos a nivel de SNC

Se puede presentar somnolencia, fatiga, letargia, etc (27,29). Con dosis altas puede ocurrir dificultad para coordinar movimientos, visión borrosa, vértigo, etc (27,29). Estos efectos se presentan más frecuentemente en los adultos mayores debido a los cambios propios de la edad, como la menor capacidad de metabolización de fármacos (29). Debido a esto, aumenta el riesgo de caídas y por consiguiente de fracturas, así como también el de sufrir accidentes automovilísticos (29).

Considerar en el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con benzodiazepinas:

- La posible dependencia y tolerancia que pueda desarrollar el paciente. Especial atención en pacientes que estén bajo tratamiento con benzodiazepinas de vida media corta y alta potencia, como alprazolam o midazolam.
- Los efectos tóxicos a nivel central, ya que pueden representar un problema en la seguridad y cumplimiento del paciente. Especial cuidado en niños y adultos mayores, sobre todo en éstos últimos debido al riesgo de caídas.
- El riesgo de amnesia anterógrada, por ser un PRM de seguridad que puede impactar de manera negativa en la vida del paciente. Atento especialmente con adultos mayores.
- Interacciones y casos de insuficiencia hepática.

Lamotrigina

La evidencia disponible (4) menciona que lamotrigina como monoterapia:

- Ha demostrado ser efectiva en el adulto mayor con Epilepsia con crisis parciales.
- Es posiblemente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis parciales, en adultos con Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas y en niños con crisis de ausencia.
- Es potencialmente efectiva en niños con Epilepsia con crisis parciales.

Lamotrigina puede exacerbar las crisis en Epilepsia Mioclónica Juvenil (4).

29

Dosificación

En adultos y mayores de 12 años (12):

- La dosis de inicio es de 25 mg/día. Ésta se mantiene durante las primeras 2 semanas.
- La dosis se aumenta a 50 mg/día durante la semana 3 y 4. Luego, desde la semana 5, la dosis se aumenta en 50 mg hasta lograr la dosis de mantención adecuada a cada paciente.
- La dosis de mantención usual es de 225 a 375 mg/día, dividido en 2 tomas.

Cabe destacar que, para los pacientes que están bajo tratamiento con ácido valproico, la dosis de mantención de lamotrigina es de 100 a 200 mg diarios (12).

En niños (13):

- La dosis de inicio es de 0,5 mg/kg por día, aumentando al doble cada 2 semanas.
- La dosis de mantención es hasta 15 mg/kg por día.

En caso que el paciente esté bajo tratamiento con ácido valproico, la dosis de inicio de lamotrigina es de 0,15 mg/kg por día, y la de mantención es de hasta 5 mg/kg por día (13).

Efectos adversos

Reacciones de hipersensibilidad

Lamotrigina puede provocar reacciones de hipersensibilidad al igual que los FAE carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona, por lo que fiebre, erupciones cutáneas y compromiso de órganos internos podrían presentarse en la paciente (7). La erupción cutánea estaría relacionada con la dosis de este FAE, por lo que se debe evitar comenzar el tratamiento con dosis altas y ser cuidadoso cuando se adiciona a una terapia con ácido valproico (inhibidor enzimático) (8,10).

Efectos neurotóxicos

Se puede presentar visión borrosa, mareos, somnolencia, diplopía, etc. (7). Son menos frecuentes que con otros FAE bloqueadores de canales de sodio de primera generación (carbamazepina, fenitoína) (7). Estos efectos se presentan con mayor frecuencia cuando lamotrigina se asocia a otro FAE con el cual comparta mecanismo de acción, como la carbamazepina, aunque también la combinación con ácido valproico aumenta el riesgo de padecer estos efectos (7,8,27).

En el seguimiento de pacientes con lamotrigina:

- Considerar las reacciones de hipersensibilidad que se pudiesen dar (fiebre, erupciones cutáneas, debilidad, etc.) y derivar a médico en caso de sospecha. Es importante verificar que la dosis de mantención de lamotrigina en pacientes que estén con tratamiento previo con ácido valproico sea menor a la habitual, con el fin de prevenir problemas de rash cutáneo.
- Considerar los posibles efectos neurotóxicos que pudiesen perjudicar al paciente y que repercutan en la adherencia al tratamiento y su seguridad. Tener especial precaución en terapia combinada de lamotrigina y carbamazepina/ácido valproico.
- Las interacciones y casos de insuficiencia renal y hepática también deben ser considerados.

Levetiracetam

La evidencia (4) dice que levetiracetam en monoterapia:

- Ha demostrado ser efectivo para adultos con Epilepsia con crisis parciales.
- Es potencialmente efectivo en adultos con crisis generalizadas tónico-clónicas y en Epilepsia Rolándica Benigna.

Dosificación

En adultos y mayores de 16 años (12):

- La dosis inicial es de 500 mg/12 hrs.
- La dosis se puede incrementar en 1 g diario en el intervalo de las siguientes 2 semanas.
- La dosis máxima recomendada de levetiracetam es de 3 - 4 gramos/día.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 5 a 10 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 20 a 60 mg/kg por día.

Efectos adversos

Trastornos conductuales

Puede presentarse agresividad, agitación y en casos más severos depresión o trastornos psicóticos (7,24,27). Al parecer este tipo de trastornos serían más frecuentes en pacientes con existencia previa de ellos (26). Estos efectos se presentan en gran medida durante el primer mes de tratamiento (7,27).

Efectos neurotóxicos

Fatiga, somnolencia y cefaleas son manifestaciones neurotóxicas producto del tratamiento con levetiracetam (7). La somnolencia sería uno de los efectos secundarios más comunes de este FAE, manifestándose en aproximadamente un 17% de los pacientes (27).

Al momento de realizar seguimiento de pacientes con este FAE:

- Considerar los posibles trastornos conductuales, sobre todo en pacientes con comorbilidad psiquiátrica o antecedentes previos de depresión u otra patología psiquiátrica.
- Considerar la posible manifestación de efectos neurotóxicos durante el tratamiento con este FAE, ya que pueden interferir con la adherencia a la farmacoterapia y seguridad del paciente. El cuidado debe ser mayor en pacientes adultos mayores, debido al posible riesgo de caídas que pudiesen presentarse por somnolencia por levetiracetam.
- Considerar posibles interacciones (aunque levetiracetam tiene bajo potencial de interacción), y casos de insuficiencia hepática y renal, especialmente en ésta última.

Topiramato

La evidencia (4) dice que topiramato en monoterapia:

- Es posiblemente efectivo en niños y adultos con Epilepsia con crisis parciales y niños y adultos con crisis generalizadas tónico-clónicas.
- Es potencialmente efectivo en el adulto mayor con crisis parciales y en Epilepsia mioclónica juvenil.

Dosificación

En adultos y niños mayores de 10 años (12):

- Se inicia con dosis de 25 mg diarios, dividida en 2 tomas.
- La titulación del fármaco consiste en aumentos de dosis semanales de 50 mg hasta la cuarta semana, para luego aumentar en 100 mg la quinta y sexta semana, considerando siempre la respuesta y tolerabilidad del paciente.
- La dosis de mantención recomendada es de 400 mg diarios.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 0,5 a 1 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 2 a 10 mg/kg por día.

Efectos adversos

Problemas cognitivos

Uno de los efectos adversos característicos del topiramato es la anomia (dificultad que puede tener el paciente para encontrar las palabras adecuadas en determinados momentos), afasia, problemas de concentración, etc (7,27).

En el caso de la anomia, se presentaría en alrededor del 8% de pacientes bajo tratamiento con topiramato, y estaría relacionada en gran medida con Epilepsias que cursen con crisis parciales, así como también la Epilepsia del lóbulo temporal izquierdo (30).

Pérdida de peso

Topiramato es de los pocos FAE que puede provocar pérdida de peso (7,15). Este efecto se presenta entre el 4 a 21 % de los pacientes (31).

Cambios emocionales

Topiramato puede provocar irritabilidad, agresividad, depresión (aunque este sería un efecto poco frecuente), nerviosismo, etc (7,24,27). Estos efectos aparecerían en las primeras 8 semanas de tratamiento, y con el tiempo tenderían a desaparecer (7,27).

Litiasis renal

Debido a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica, se puede presentar este efecto adverso, sobre todo en tratamientos de más de 2 años de duración y con dosis igual o superior a 300 mg diarios (7,32). Se recomienda que el paciente realice actividad física para prevenir este problema (32). Este efecto tendría relación directa con características idiosincráticas de los pacientes (7,32).

En pacientes bajo tratamiento con Topiramato, considerar en el seguimiento:

- Problemas cognitivos (especialmente anomia), ya que puede impactar negativamente en su calidad de vida, así como también interferir con la adherencia al tratamiento. Especial cuidado con niños y adultos mayores.
- La pérdida de peso, sobre todo en pacientes adultos mayores y personas con bajo peso corporal. El monitoreo del peso corporal podría ser una buena herramienta para evaluar el efecto del topiramato a lo largo del tratamiento.
- Los trastornos emocionales que pudiesen ser provocados por este FAE. Tener especial cuidado en pacientes que se hayan visto afectados con antelación por problemas depresivos o de ansiedad.
- El posible riesgo de cálculos renales, sobre todo en pacientes que realicen poca actividad física, o que estén bajo tratamiento con altas dosis de topiramato, ya que puede representar un PRM de seguridad.
- Las interacciones y casos de insuficiencia renal y hepática.

Gabapentina/pregabalina

Gabapentina en monoterapia (4), según la evidencia:

- Ha demostrado ser efectiva en el adulto mayor con Epilepsia con crisis parciales.
- Es posiblemente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis parciales.
- Es potencialmente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas y en Epilepsia Rolándica Benigna.
- No es efectiva en niños con Epilepsia de ausencia.

Cabe destacar que gabapentina puede agravar las crisis mioclónicas (4).

En cuanto a pregabalina:

- Es potencialmente efectiva como monoterapia en Epilepsia con crisis parciales (33).
- Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la Epilepsia con crisis parciales con o sin generalización secundaria (33).

Ambos fármacos comparten el mismo mecanismo de acción (8), y un similar perfil de efectos adversos (7). Pregabalina tiene mayor potencia que gabapentina, aunque a diferencia de esta última, no ha demostrado ser eficaz como monoterapia en crisis parciales. Pregabalina no se ve afectada por la ingesta de antiácidos como gabapentina (los antiácidos disminuyen la absorción de gabapentina) (10).

Dosificación (gabapentina)

En adultos y mayores de 12 años (12):

- La dosis habitual de inicio es de 900 mg diarios dividida en 3 tomas.
- La dosis puede incrementarse hasta 1800 mg diarios, considerándose el rango 900-1800 mg diarios como efectivo.

En niños (13):

- La dosis de inicio es de 5 a 10 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 10 a 50 mg/kg por día.

Dosificación (pregabalina)

En adultos (12):

- La dosis de inicio es de 150 mg diarios, dividida en 2 o 3 tomas.
- La dosis puede incrementarse hasta 600 mg diarios, considerando el aumento de dosis en base a la respuesta del paciente.

Efectos adversos

Aumento de peso

Se ha descrito que tanto gabapentina como pregabalina pueden provocar aumento del peso corporal del paciente, el cual estaría relacionado en gran medida con un aumento en el apetito (7,18). Este efecto es relevante especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo cardiovascular asociado como diabetes, dislipidemia o hipertensión arterial.

El aumento de peso se presenta entre el 3 y 12 % de pacientes tratados con pregabalina (31).

Efectos tóxicos sobre el SNC

Se destacan somnolencia, fatiga, mareos, ataxia como posibles efectos adversos del tratamiento con gabapentina/pregabalina (7,27).

En adultos, la somnolencia se presenta en aproximadamente un 21% de pacientes tratados con gabapentina, mientras que para el caso de pregabalina el porcentaje oscila entre un 10,2 a 35,7% (31). La ataxia se manifiesta aproximadamente en el 3% de pacientes tratados con estos FAE, aunque se menciona que ataxia por pregabalina puede llegar a presentarse hasta en el 15% de los pacientes (31).

En el seguimiento de pacientes en tratamiento con estos FAE:

- Considerar el aumento de peso que pueden provocar estos fármacos. El monitoreo del peso corporal puede ser necesario como parte del seguimiento del paciente, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardiovascular asociado.
- Considerar los efectos a nivel central por su influencia en la seguridad y posible adherencia del paciente. Por ejemplo, la somnolencia puede interferir con el quehacer diario de los pacientes, además de aumentar el riesgo de caídas en el caso de pacientes adultos mayores.
- Valorar interacciones y casos de insuficiencia hepática renal, fundamentalmente ésta última.

Vigabatrina

La evidencia (4,34) menciona que este fármaco en monoterapia:

- Es posiblemente efectiva en niños y adultos con Epilepsia con crisis parciales.
- Es potencialmente efectiva en adultos con Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas.
- Se utiliza en el tratamiento de síndrome de West, siendo especialmente útil en casos de esclerosis tuberosa.

Vigabatrina puede empeorar las crisis de ausencia y mioclónicas (4).

36

Dosificación

En adultos (12):

- La dosis inicial es de 500 mg/12 hrs.
- La dosis puede aumentarse 500 mg semanales, hasta respuesta y tolerabilidad óptima del paciente.
- La recomendación de dosis máxima es de 3 gramos diarios.

En niños (13):

- La dosis inicial es de 50 mg/kg por día.
- La dosis de mantención es de 100 a 150 mg/kg por día.

Efectos adversos

Aumento de peso

Vigabatrina puede provocar aumento del peso corporal del paciente, por mecanismos relacionados con la resistencia a la insulina y leptina (18). Este efecto se presenta con una frecuencia variable, presentándose entre el 6 a 47% de pacientes tratados con este FAE (31).

Trastornos conductuales

Se pueden presentar con baja frecuencia síntomas depresivos, psicosis o irritabilidad, siendo estos efectos más frecuentes en adultos que en niños (24,27). La depresión suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento, o posteriormente con incrementos de dosis de vigabatrina (7,27). Por otro lado, los trastornos psicóticos pueden aparecer tras la interrupción brusca del tratamiento, así como también en pacientes con historial previo de este tipo de problemas (27). Todos estos efectos son reversibles con la suspensión del tratamiento (27).

Trastornos visuales

El efecto adverso más grave de vigabatrina es la restricción del campo visual (34). La prevalencia de éste varía de un 5 a un 60% (34). Se postula como posible mecanismo de acción el aumento en la concentración de GABA en la retina y disminución de los niveles plasmáticos de taurina, lo que se relacionaría con lesiones en los fotorreceptores (34). Al parecer, las dosis altas (más de 3 gramos por día) serían un factor de riesgo importante (34). Se cree que para desarrollar este efecto adverso habría predisposición genética (34).

Considerar en pacientes tratados con vigabatrina:

- Aumento del peso corporal. Una medida para estos casos es monitorear el peso corporal del paciente, sobre todo en pacientes que cursen con problemas de riesgo cardiovascular como diabetes e hipertensión arterial.
- Los cambios conductuales que puedan aparecer a lo largo del tratamiento. Considerando que se pueden presentar depresión o trastornos psicóticos en el tratamiento con vigabatrina, tener especial precaución en pacientes que hayan padecido de estos problemas con anterioridad.
- Los trastornos visuales, estando atento a cualquier manifestación que pudiese mostrar el paciente. Este podría ser un PRM de seguridad grave, y más teniendo en cuenta que puede presentarse con una frecuencia muy variable (5-60%).
- Interacciones, y casos de insuficiencia hepática, y sobre todo, renal.

Lacosamida

Lacosamida está indicada como coadyuvante en el tratamiento de la Epilepsia con crisis parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 o más años de edad (35).

Dosificación

En pacientes de 16 años o más (12,35):

- La dosis de inicio es de 100 mg diarios, dividida en 2 tomas.
- La dosis se puede aumentar semanalmente en 100 mg, hasta dosis de mantención.
- 200 o 400 mg diarios se consideran dosis de mantención adecuadas. Dosis de 600 mg diarios no ha demostrado ser más efectivo que 400 mg diarios.

Efectos adversos

Efectos neurotóxicos

El tratamiento con lacosamida puede producir efectos como vértigo, mareo, diplopía, ataxia, nistagmo, etc (7,35). La diplopía aparece en el alrededor del 11% de pacientes, mientras que los problemas de cefalea se manifiestan en porcentajes cercanos al 13% de pacientes (7).

Problemas gastrointestinales

Lacosamida puede provocar náuseas y vómitos como problemas gastrointestinales más comunes, presentándose en alrededor del 11% de pacientes (7,35).

La incidencia de estos efectos adversos aumenta con la dosis. Con dosis de 600 mg o más por día, hay una mayor manifestación de éstos. La dosis de 400 mg/día sería la ideal en cuanto a efectividad, mientras que 200 mg/día presenta efectividad moderada pero buen perfil de seguridad (35).

Considerar en pacientes con tratamiento con lacosamida:

- Problemas de neurotoxicidad y gastrointestinales, debido a que pueden representar un problema de seguridad y cumplimiento terapéutico del paciente. El QF debe prestar especial atención en pacientes que superen los 400 mg diarios de este FAE en su tratamiento.
- Posibles interacciones, especialmente en casos de insuficiencia renal y hepática.

Principales comorbilidades en Epilepsia en adultos

Los pacientes con Epilepsia son más susceptibles de sufrir patologías psiquiátricas, y son especialmente frecuentes la depresión, ansiedad y trastornos psicóticos, siendo la primera la más común entre los pacientes con Epilepsia (24). Estas patologías son un factor importante en este tipo de pacientes puesto que también requiere, en la mayoría de ocasiones, tratamiento farmacológico. Debido a esto, es importante tener en cuenta algunas consideraciones y precauciones de su tratamiento. La **figura 4** resume lo mencionado a continuación.

39

Antidepresivos

- El tratamiento antidepresivo con ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) puede provocar hiponatremia (23). Los FAE carbamazepina/oxcarbazepina también pueden provocar este desbalance en los niveles de sodio (22), por lo que habría que tener precaución, especialmente en los pacientes adultos mayores. El QF, en caso de sospechar hiponatremia, debería informar al médico correspondiente y sugerir monitoreo de electrolitos del paciente involucrado.
- Los antidepresivos pueden bajar el umbral convulsivo (36). En muchos casos, este efecto no tiene repercusión en los pacientes con Epilepsia, pero se debe tener especial precaución con bupropión y tricíclicos, ya que representan mayor riesgo en comparación con los otros tipos de antidepresivos (36).
- Los FAE fenobarbital, primidona, fenitoína, levetiracetam, vigabatrina, topiramato pueden tener efectos depresógenos (7,24,27).
- Lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina y oxcarbazepina tienen efectos positivos sobre el estado de ánimo (24,36).
- Los antidepresivos pueden interactuar con FAE. (Ver **Anexo 1**, páginas 56, 57, 58)

Ansiolíticos

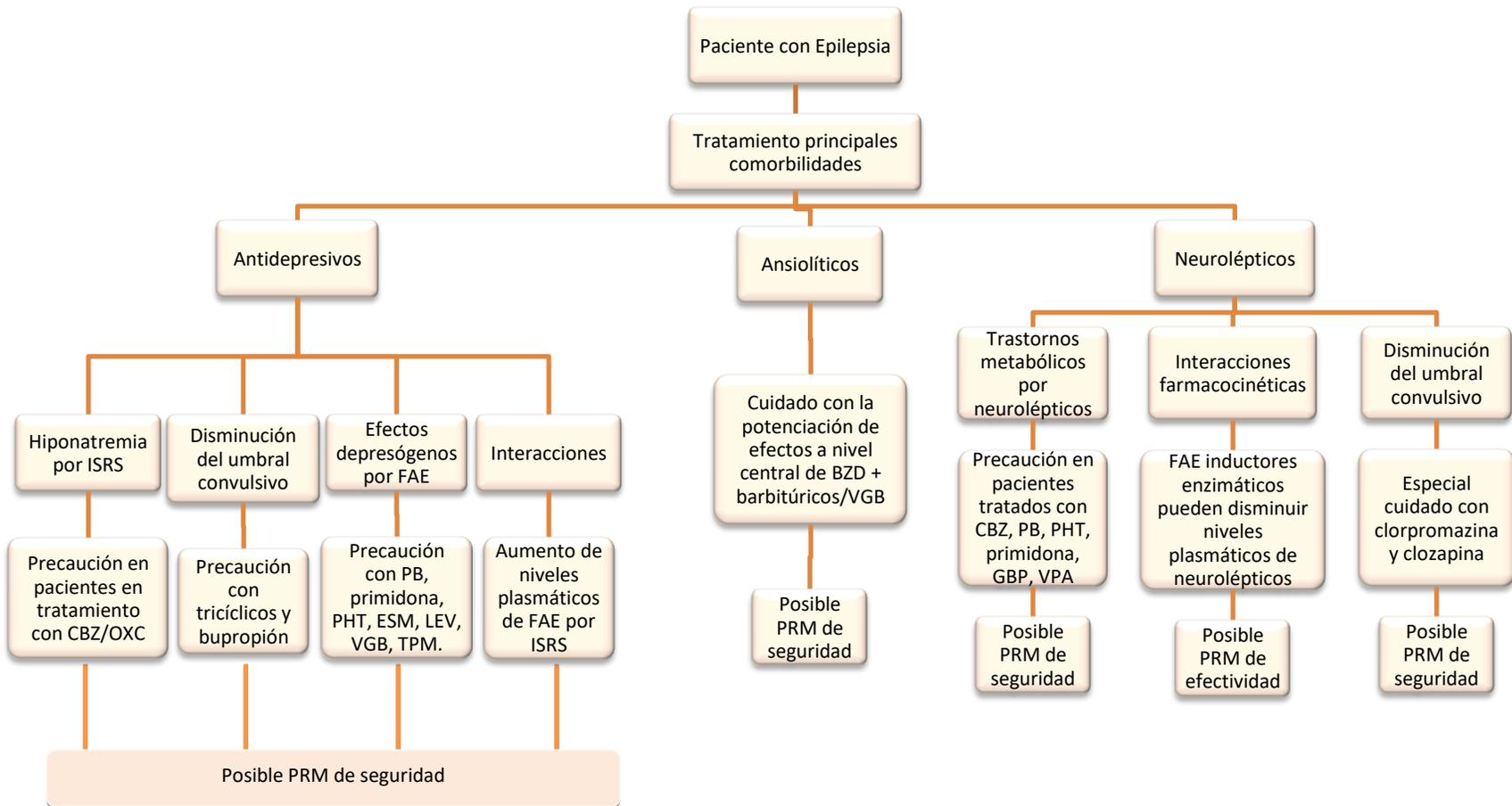
- Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la ansiedad son las benzodiazepinas, que también pueden ser utilizadas en el tratamiento de la Epilepsia (8).
- Se debe tener precaución cuando se utilicen concomitantemente con barbitúricos debido a la potenciación de efectos secundarios, como somnolencia (8).

Neurolépticos

- Pueden provocar alteraciones metabólicas, teniendo efectos sobre el peso corporal, glicemia o lípidos plasmáticos (37). Al parecer, el riesgo de desarrollar estos problemas es mayor con olanzapina y clozapina (37). Algunos FAE, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, gabapentina, pregabalina y ácido valproico también pueden afectar estos parámetros (17,18,37). El QF puede llevar el registro del peso corporal, lípidos plasmáticos y glicemia con dispositivos ambulatorios como parte del Seguimiento Farmacoterapéutico.

- Pueden disminuir el umbral de crisis (24,38). Clorpromazina y clozapina son los que más se asocian con este problema, mientras que haloperidol, pimozida, risperidona, entre otros presentan un riesgo más bajo (24,38).
- Pueden interactuar con FAEs. (Ver **Anexo 1**, páginas 64, 65).

Figura 4. Consideraciones en el tratamiento farmacológico de las comorbilidades de la Epilepsia en adultos.



BZD= benzodiazepinas CBZ= carbamazepina FAE= fármaco antiepiléptico GBP= gabapentina ISRS= inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina LEV= levetiracetam OXC= oxcarbazepina

PB= fenobarbital PGB= pregabalina PHT= fenitoína PRM= problemas relacionados con medicamentos TPM= topiramato VGB= vigabatrina VPA= ácido valproico

Principales comorbilidades en Epilepsia en niños

El Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es una comorbilidad frecuente en pacientes pediátricos con Epilepsia, presentándose de 2 a 3 veces más en niños con Epilepsia que en niños sanos (39). Este trastorno, tal como su nombre lo indica, se caracteriza por problemas de falta de atención, impulsividad e hiperactividad (39).

El tratamiento farmacológico es una opción importante de considerar en los pacientes que padezcan este trastorno, puesto que puede interferir con su día a día (39). Al respecto, es necesario considerar los siguientes puntos:

- El tratamiento farmacológico del TDAH consiste en fármacos psicoestimulantes (metilfenidato o anfetamina) o no estimulantes (atomoxetina) (39).
- Debido a que han demostrado mayor efectividad, la recomendación es iniciar con fármacos psicoestimulantes (39). Éstos pueden producir insomnio, dolor de cabeza, irritabilidad, aumento de apetito, etc (39).
- Los fármacos no estimulantes son una buena opción cuando el paciente presenta problemas producidos por el tratamiento con psicoestimulantes, como intolerancia o contraindicaciones (39). Estos fármacos pueden ser beneficiosos en pacientes pediátricos que presentan problemas de ansiedad (39).

Además, en relación al tratamiento antiepiléptico se debe considerar que:

- Los FAE pueden contribuir a los síntomas de TDAH, debido a que pueden presentar efectos sobre la cognición (39). Estos efectos son más comunes en politerapia que en monoterapia (39).
- El fenobarbital es el FAE que más se asocia con problemas cognitivos, de atención e hiperactividad (39).
- Otros FAE como ácido valproico, carbamazepina y fenitoína también pueden provocar problemas relacionados con la atención e hiperactividad, aunque al parecer, la frecuencia sería menor en relación al fenobarbital (39).
- Topiramato podría producir problemas relacionados con la atención (39).
- Al parecer, gabapentina, vigabatrina y lamotrigina afectan mínimamente a los síntomas de TDAH, debido a sus bajos efectos sobre la cognición (39).
- En cuanto a interacciones, metilfenidato puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína, mientras que la carbamazepina puede disminuir los niveles de este fármaco estimulante (39). Al parecer, atomoxetina no presenta interacciones con los FAE (39).

Fármacos Antiepilépticos y posibles problemas cardiovasculares

No existe completa claridad de que ciertos FAE representen un problema real en la modificación de ciertos parámetros de riesgo cardiovascular (peso, glicemia, colesterolemia, presión arterial, etc.), puesto que existen trabajos con conclusiones contrapuestas (18). De todas formas, es importante considerar el posible riesgo cardiovascular que pueden presentar algunos de los FAE, entre otras razones, por la alta incidencia y prevalencia actual a nivel mundial y local de enfermedades cardiovasculares. En nuestro país, en los últimos años ha habido un aumento en el número de personas con sobrepeso, diabetes y dislipidemia (40). Tomando en consideración este hecho, es conveniente tener conocimiento de los efectos a nivel cardiovascular que pudiesen tener los distintos FAE, y tomar las precauciones necesarias al respecto.

En relación a lo anterior, podemos decir que:

Aumento de peso: Ácido valproico, carbamazepina, pregabalina, gabapentina y vigabatrina podrían aumentar el peso corporal de los pacientes (17,18). Se postulan mecanismos relacionados con resistencia a la leptina e insulina y aumento de apetito (17,18).

Metabolismo de la glucosa: Ácido valproico ha sido asociado con aumento en los niveles plasmáticos de insulina por posible alteración de su metabolismo, lo que podría explicar el aumento de peso característico por este FAE (17,18). Tanto la hiperinsulinemia como el aumento de peso se consideran factores de riesgo cardiovascular. Fenitoína se ha asociado con casos de resistencia a la insulina (18).

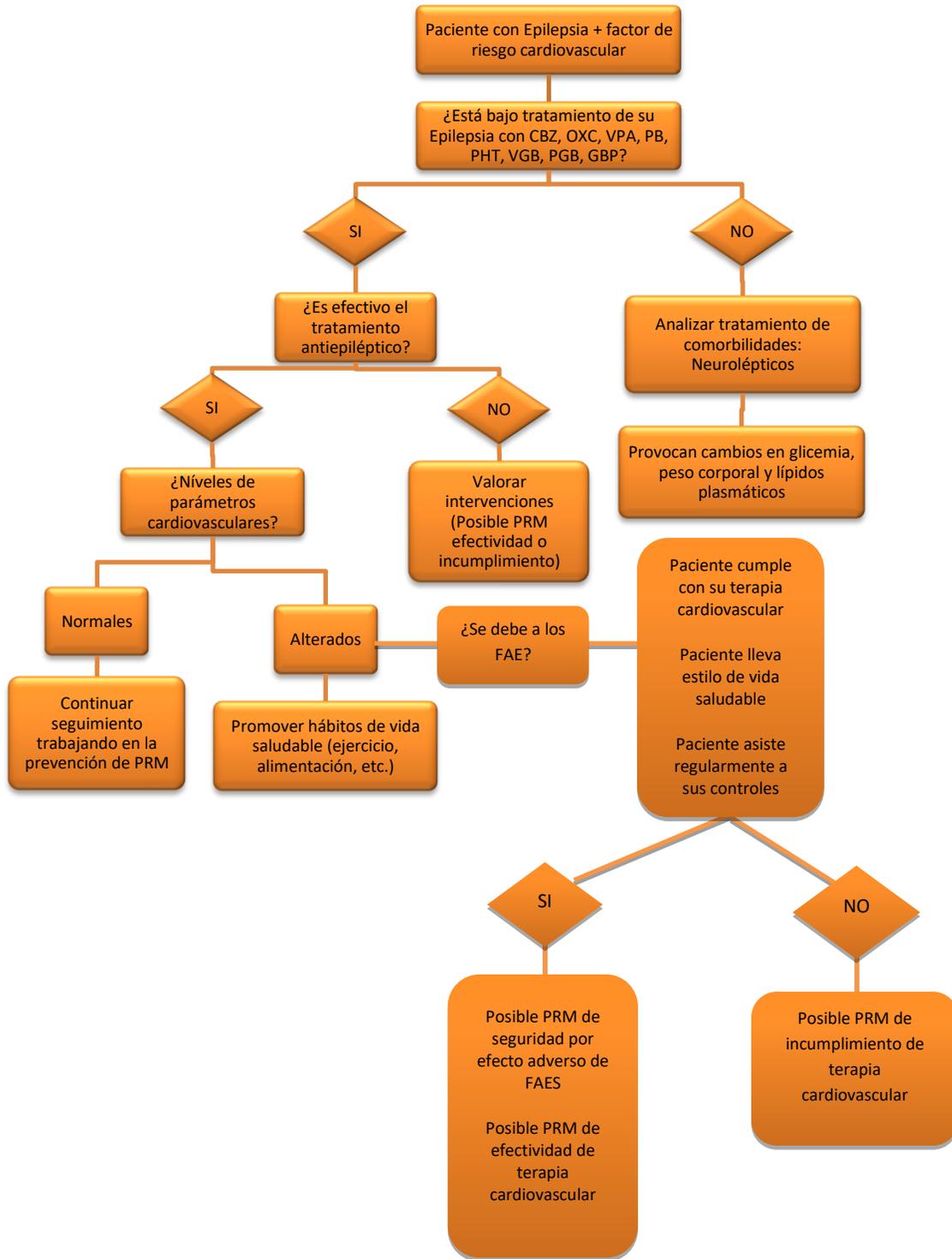
Metabolismo lipídico: Se ha asociado a los FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) con aumento en los niveles de LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos, especialmente en el caso de la carbamazepina (18). Ácido valproico por su efecto a nivel de insulina, también podría provocar un aumento en los niveles de triglicéridos plasmáticos, pero no existe certeza de tal hecho (18).

Lamotrigina sería uno de los FAE más seguros en cuanto a riesgo cardiovascular, puesto que no tiene cambios significativos en el peso corporal, no modificaría el perfil lipídico y no tendría efectos sobre el metabolismo de la glucosa (18).

Los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos plasmáticos pueden ser medidos de manera rápida y efectiva con dispositivos ambulatorios, por lo que éstos resultan de gran utilidad para llevar el control de estos parámetros. El QF puede hacer uso de los dispositivos mencionados para monitorear los niveles de estos parámetros, y analizar los resultados correspondientes en relación a la terapia y estilo de vida del paciente.

La **figura 5** explica lo mencionado en los párrafos anteriores, dando orientación en la detección de posibles PRM relacionados con FAE y problemas cardiovasculares.

Figura 5. Análisis de posibles Problemas Relacionados con Medicamentos inducidos por fármacos antiepilépticos en relación a la salud cardiovascular.



CBZ= carbamazepina FAE= Fármaco Antiepiléptico GBP= gabapentina OXC= oxcarbazepina PB= fenobarbital PGB= pregabalina
 PHT= fenitoína PRM= Problemas Relacionados con Medicamentos VGB= vigabatrina VPA= ácido valproico

Es importante mencionar ciertas consideraciones adicionales que el QF debería tener al momento de realizar Seguimiento Farmacoterapéutico a los pacientes con problemas cardiovasculares:

- En pacientes hipertensos mayores de 55 años, es frecuente que su tratamiento farmacológico consista en un diurético tiazídico y/o antagonista de los canales de calcio (principalmente dihidropirimidínicos, como nifedipino, amlodipino, etc.)(41). Entre los efectos adversos de los diuréticos tiazídicos se encuentra la hiponatremia (21,22), la cual es un importante factor a considerar debido a que los FAE carbamazepina/oxcarbazepina también pueden producirla, y el riesgo es mayor aún en adultos mayores (22).
En el caso de los antagonistas de los canales de calcio, sus niveles plasmáticos pueden verse reducidos por FAEs inductores enzimáticos (10) (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona), por lo que sería conveniente realizar un monitoreo constante de los niveles de presión arterial del paciente implicado.
- El grupo farmacológico de las estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), se utiliza para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Los FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) pueden reducir sus niveles plasmáticos, por lo que el tratamiento hipolipemiente podría verse afectado (10). Sería de utilidad llevar un monitoreo regular de los niveles de colesterol plasmáticos.
- Se ha descrito disminución en los niveles plasmáticos de metformina y pioglitazona cuando estos fármacos interactúan con topiramato, lo que puede llevar a complicaciones en la terapia de diabetes (10).

Interacciones medicamentosas de Fármacos Antiepilépticos

A continuación se describen algunas interacciones (8,10,11,35) en las que se ven involucrados los FAE.

- Los FAE inductores enzimáticos disminuyen los niveles plasmáticos de inmunosupresores, neurolépticos, bloqueadores de los canales de calcio, anticoagulantes y anticonceptivos orales.
- Los fármacos macrólidos pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina por inhibición enzimática.
- La isoniazida por su efecto inhibitor enzimático, puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina y fenitoína.
- El ácido valproico puede ver disminuidos sus niveles plasmáticos por meropenem/imipenem.
- Topiramato puede interactuar con inhibidores de la anhidrasa carbónica, favoreciendo la formación de cálculos renales.

Los antidepresivos ISRS también pueden interactuar con los FAE (10,24,42), siendo fluoxetina y fluvoxamina los que más potencial de interacción tienen, sobre todo con carbamazepina y fenitoína (24,42). La interacción sería por inhibición enzimática por parte de los ISRS, lo que produce aumento en las concentraciones plasmáticas de estos FAE. Sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram tienen menor potencial de interacción (42).

Los tricíclicos (además de ser de los más peligrosos por bajar el umbral convulsivo junto con bupropión) y trazodona tienen un potente efecto sedante (42), por lo que la coadministración con benzodiazepinas o fenobarbital/primidona puede ser peligrosa (potenciación del efecto sedante).

El QF debe estar atento a todas estas posibles interacciones, ya que pueden interferir directamente en el tratamiento de la Epilepsia o sus posibles comorbilidades. Se debe considerar que:

- Una interacción que baje los niveles plasmáticos de FAE podría provocar problemas con la consecución de los objetivos de la terapia (PRM de efectividad)
- Existen interacciones peligrosas como ácido valproico + fenobarbital/topiramato o carbamazepina/lamotrigina que pueden provocar un PRM de seguridad (encefalopatía, exacerbación de neurotoxicidad).
- Una interacción que aumente los niveles plasmáticos de FAE puede llevar a PRM de seguridad por toxicidad.
- Interacciones de FAE inductores con anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, etc puede llevar al fracaso terapéutico de estos fármacos (PRM de efectividad)

El **Anexo 1** muestra en detalle las interacciones medicamentosas de los FAE, clasificándolas según relevancia clínica.

Consideraciones en el tratamiento farmacológico de la Epilepsia y sus comorbilidades en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Pueden presentarse ocasiones en que los pacientes con Epilepsia cursen con problemas de insuficiencia renal o hepática. Es de utilidad tener en cuenta estas posibilidades debido a que influyen directamente en las características farmacocinéticas de los FAE, siendo necesario una modificación en la dosis para evitar problemas de toxicidad y/o exacerbación de efectos adversos.

La **tabla 5** muestra información sobre algunas recomendaciones en adultos (43,44,45,46,47) que se deben tener en cuenta con los FAE y otros fármacos utilizados en el tratamiento de las comorbilidades de la Epilepsia.

La información expuesta en la tabla puede ser útil debido a que posibles fallos en la dosificación de algunos medicamentos en pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden conllevar a un PRM de seguridad, e incluso a un PRM de efectividad en caso que los FAE sean eliminados por diálisis en pacientes con insuficiencia renal (45).

Tabla 5. Consideraciones en el tratamiento antiepiléptico y principales comorbilidades en casos de insuficiencia renal y hepática en adultos.

Insuficiencia renal	Insuficiencia hepática
<p>FAE y Benzodiazepinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinas se pueden utilizar en dosis habituales. • PHT, a pesar de poder utilizarse en dosis habituales, requiere monitoreo debido a la disminución de las proteínas plasmáticas en esta condición (PHT se une en un 90%). • La dosis máxima diaria de PGB se recomienda que sea 300 mg. • Se recomienda disminuir la dosis diaria de GBP a la mitad. • PB, TPM, VGB, LEV, ESM, LCM requieren ajuste de dosis o aumentar el intervalo de dosificación (alta eliminación renal). • VPA requiere ajuste de dosis en caso de que sus niveles plasmáticos aumenten en más de un 10%. • FAE removidos por hemodiálisis: PB, GBP, PGB, TPM, VGB, LEV, ESM, LTG, LCM. 	<p>FAE y Benzodiazepinas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda disminuir la dosis y/o utilizar con precaución: Benzodiazepinas, ESM, LTG, PB, PHT, OXC, TPM. • Se desaconseja el uso de CBZ, PB, PHT y VPA en casos de insuficiencia hepática. • En teoría GBP, PGB, VGB y LEV son los FAE más adecuados para los pacientes con esta condición. • Importante considerar los problemas hepáticos que pueden ser producidos por reacciones de hipersensibilidad con CBZ, OXC, PHT, PB, LTG y primidona.
<p>Antidepresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citalopram, escitalopram, fluoxetina, trazodona no requieren ajuste de dosis. • Se recomienda ajustar dosis cuando el tratamiento consiste en paroxetina (10-30 mg diarios). • Con sertralina hay información contraproducente en cuanto a si se debe o no disminuir la dosis. • Evitar el uso de venlafaxina y bupropión. 	<p>Antidepresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • La vida media de los ISRS puede aumentar, por lo que se recomienda disminuir la dosis de mantenimiento en aproximadamente un 50% de éstos fármacos. Entre los antidepresivos, los ISRS son el grupo más seguro en este tipo de casos. • Venlafaxina y duloxetina aumentan su vida media. Se recomienda disminuir dosis de mantenimiento. • Se recomienda disminuirla dosis de inicio en un 50% de mirtazapina y reboxetina. • Han sido asociados con problemas hepáticos fatales sertralina y duloxetina.
<p>Neurolépticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los fármacos haloperidol, quetiapina y olanzapina se pueden utilizar en sus dosis comunes. • Se recomienda que el tratamiento con risperidona no supere los 3 mg diarios. • Clozapina requiere ajuste de dosis. • Amisulpirida requiere ajuste de dosis. 	<p>Neurolépticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar con precaución y ajustar dosis (metabolismo hepático). • Amisulpirida se puede utilizar en dosis habituales.

CBZ= carbamazepina ESM= etosuximida FAE= fármaco antiepiléptico GBP= gabapentina LCM= lacosamida

LEV= levetiracetam LTG= lamotrigina OXC= oxcarbazepina PB= fenobarbital PGB= pregabalina PHT= fenitoína

TPM= topiramato VGB= vigabatrina VPA= ácido valproico

Monitoreo de niveles plasmáticos de Fármacos Antiepilépticos

El monitoreo de los niveles plasmáticos de los FAE es una herramienta utilizada para optimizar el tratamiento farmacológico del paciente. Algunos de los casos (9) en los que se emplea son:

- Sospecha de interacciones medicamentosas
- Sospecha de incumplimiento de la terapia por parte del paciente
- Establecimiento del rango terapéutico adecuado a cada paciente
- Situaciones especiales donde la farmacocinética de los FAE se pueda ver afectada (insuficiencia hepática y renal, embarazo, etc.)
- Exacerbación de efectos adversos, donde se sospeche que los niveles plasmáticos del FAE en cuestión sobrepasen el rango terapéutico.
- Etc.

La toma de muestra (sangre) para determinar la concentración plasmática de los FAE se recomienda que sea inmediatamente antes de que el paciente ingiera la primera dosis de la mañana (9,48).

Las posibles interacciones farmacocinéticas deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados de las concentraciones plasmáticas de FAE (9,48).

¿Utilidad de niveles plasmáticos de FAE en Seguimiento Farmacoterapéutico?

Al momento de realizar Seguimiento Farmacoterapéutico, el QF puede utilizar la información de los niveles plasmáticos de FAE para relacionar ésta con los posibles PRM que pueda tener el paciente. Éstos pueden ser:

- PRM de efectividad: La dosis del FAE es baja, intervalo de dosificación es amplio, interacción medicamentosa que reduce las concentraciones plasmáticas del FAE.
- PRM de seguridad: La dosis del FAE es muy alta (toxicidad), intervalo de dosificación corto, interacción medicamentosa que aumenta las concentraciones plasmáticas del FAE.
- PRM de incumplimiento: El paciente no desea tomar el FAE, olvida tomarlo, etc.

En estos casos, observar los niveles plasmáticos del FAE utilizado en el tratamiento de ese paciente puede ser una herramienta valiosa.

Es importante destacar que los rangos mencionados a continuación en la **tabla 6** son de referencia (9,48), por lo que si el paciente logra el control de sus crisis con concentraciones menores a las indicadas en éstos no debiese existir ningún tipo de ajuste posológico.

Tabla 6. Rangos terapéuticos de referencia de fármacos antiepilépticos en adultos.

FAE	Rango de referencia (mg/L)	Observaciones
Ácido valproico	50-100	Concentraciones mayores a 175 mg/L se han asociado con aumento en el riesgo de efectos neurotóxicos.
Benzodiazepinas	0,03-0,3 (clobazam) 0,02-0,07 (clonazepam)	En niños con crisis de ausencia, concentraciones de 0,013-0,072 mg/L de CZP han mostrado ser eficaces.
Carbamazepina	4-12	En caso de asociar CBZ + LTG/FAE inductor enzimático se recomienda no exceder los 8 mg/L, debido a la potenciación de los efectos secundarios.
Etosuximida	40-100	En pacientes con Epilepsias de ausencia resistentes se puede requerir alcanzar los 150 mg/L.
Fenitoína	10-20	En recién nacidos se recomienda el intervalo 6-14 mg/L. En ancianos también se recomienda reducir el rango de referencia.
Fenobarbital	10-40	En niños se recomienda el intervalo 15-40 mg/L. Se ha asociado síntomas de hiperactividad, agresividad, irritabilidad, etc en pacientes pediátricos con niveles subterapéuticos de este FAE.
Gabapentina	2-20	La absorción de GBP depende de la dosis utilizada. Debido a esto, sería conveniente el monitoreo cuando se realicen ajustes posológicos.
Lamotrigina	3-14	Otros autores señalan el rango en 2,5-15 mg/L. Niveles superiores a 15 mg/L se asocian con exacerbación de los efectos adversos. Presenta cambios importantes en su farmacocinética durante el embarazo (aumento de clearance).
Levetiracetam	12-46	Considerar que FAE inductores enzimáticos pueden aumentar el clearance.
Oxcarbazepina	3-35	El rango es para su metabolito activo (10-hidroxicarbamazepina).
Pregabalina	No establecido	No se ha establecido, aunque se piensa que el intervalo 2,8-8,3 mg/L puede servir, por ahora, como posible guía. Falta determinarlo.
Primidona	5-10	Se puede medir PB plasmático debido a que éste es un metabolito de este FAE.
Topiramato	5-20	Se ha encontrado que niveles de 2-10 mg/L han logrado el control de crisis epilépticas, con una buena tolerabilidad. Niveles superiores a 20 mg/L se han asociado con exacerbación de efectos adversos e incluso encefalopatía.

CBZ= carbamazepina CZP= clonazepam FAE= fármaco antiepiléptico GBP= gabapentina LTG= lamotrigina

PB= fenobarbital

Rangos terapéuticos de referencia de fármacos antiepilépticos en adultos

Vigabatrina	0,8-36	Concentraciones plasmáticas elevadas de VGB podrían aumentar el riesgo de restricción del campo ocular.
-------------	--------	---

VGB= vigabatrina

En pacientes pediátricos no están totalmente claros los rangos terapéuticos de referencia (48).

Referencias Bibliográficas

- (1) Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*. McGraw-Hill, tercera edición. 2012.
- (2) Organización mundial de la salud. Epilepsia. [en línea] <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>> [consulta: 9 de Enero, 2017].
- (3) Targas Yacubian EM, Kochen S. Actualización sobre la Clasificación de las Crisis Epilépticas. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2011; 11(1): 6-21.
- (4) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *International League against Epilepsy*. 2013; 54(3): 551-563.
- (5) Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(5): 314-319.
- (6) Engel J. Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2014; 178(1): S12-S17.
- (7) French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: What do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2011; 2(4): 141-158.
- (8) Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? *European Journal of Epilepsy*. 2011; 20(5): 369-375.
- (9) Aldaz A, Ferriols R, Aumente D et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp*. 2011; 35(6): 326-339.
- (10) Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and clinical Implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8(3): 254-267.
- (11) Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006; 114(1): 1–7.
- (12) Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures. *P&T*. 2010; 35(7): 392-415.
- (13) Mesa T, López I, Förster J et al. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilépticos en Algunos Síndromes Electro-Clínicos y otras Epilepsias en niños y adolescentes. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2011.
- (14) Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutrition & Metabolism*. 2006; 3:36.
- (15) Gutiérrez-Álvarez M, Gavilanes Velásquez A, Herrera Velosa D. Enfermedad ósea asociada al uso de antiepilépticos: la buscan los neurólogos? *Acta Neurol Colomb*. 2008; 24(4): 174-182.
- (16) Houseinali E, Sadollah S, Shahriar SE. Frequency of Sodium Valproate –Induced Hair Loss and Curly Hair. *LJPT*. 2005; 4(2): 143-145.
- (17) Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Characterization of Insulin Secretion in Valproate-treated Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(9): 1460–1464.

- (18)Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: A narrative review. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2014; 23(9): 677 – 684.
- (19)Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia*. 2008; 49(3): 438–445.
- (20)Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clin Med Farm*. 2010; 3(3): 177-191.
- (21)Horga de la Parte JF, Horga A. Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización. *Rev Neurol*. 2006; 42(2): 95-113.
- (22)Sachdeo RC, Karia RM. Antiepileptic Drugs and Hyponatremia. *Supplement to Neurology Reviews*. 2016; S1–S8.
- (23)Pedrós C, Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010; 45(4): 229-231.
- (24)Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(2): 106-116.
- (25)Błaszczak B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(3): 426-434.
- (26)Romano A, Pettinato R, Andriolo M et al. Hypersensitivity to aromatic anticonvulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(26): 3373-3381.
- (27)Campos-Castelló J, Campos-Soler S. Neuropsicología y epilepsia. *Rev Neurol*. 2004; 39(2): 166-177.
- (28)Trevisol-Bittencourt PC, Da Silva DR, Molinari MA, Troiano AR. Phenytoin as the first option in female epileptic patients? *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1999; 57(3): 784-786.
- (29)Griffin III CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal*. 2013; 13(2): 214–223.
- (30)Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60(7): 1104-1107.
- (31)Micromedex. [en línea]<<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>> [consulta: 20 de Marzo, 2017].
- (32)Gutiérrez López C, Plascencia-Álvarez N, Quiñones-Aguilar S et al. Relación entre topiramato y nefrolitiasis en una muestra de pacientes mexicanos con epilepsia refractaria. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2008; 9(6): 438-444.
- (33)French J, kwan P, Fakhoury T et al. Pregabalin monotherapy in patients with partial – onset seizures: A historic controlled trial. *Neurology*. 2014; 82(7): 590-597.
- (34)Uscátegui Daccarett A, Ortiz de la Rosa J, Guío Mahecha. Vigabatrín y compromiso de los campos visuales ¿qué sabemos? *Acta Neurol Colomb*. 2010; 26(1): 32-36.
- (35)Chen D, Lin L, Chen T et al. Dose effects of lacosamide as add-on therapy for partial-onset seizure in adult. *Neurol Sci*. 2016; 37(6): 907-920.
- (36)Castaño-Monsalve B. Antidepresivos en Epilepsia. *Rev Neurol*. 2013; 57(3): 117-122.
- (37)Roohafza H, Khani A, Afshar H et al. Lipid profile in antipsychotic Drug users: A comparative study. *ARYA Atherosclerosis*. 2013; 9(3): 198-202.
- (38)Lertxundi U, Hernández R, Medrano J et al. Antipsychotic and seizures: Higher risk with atypicals? *Seizure*. 2013; 22(2): 141-143.

- (39)Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12: 287-296.
- (40)Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. MINSAL, 2010.
- (41)Ministerio de Salud. Guía clínica hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. MINSAL, 2010.
- (42)Lambert MV, Robertson MM. Depression in Epilepsy: Etiology, Phenomenology, and Treatment. *Epilepsia*. 1999; 40(10): S21-S47.
- (43)Bonafont X, Bonal J. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10(1): 24-28.
- (44)Orellana M, Munguía A. Insuficiencia Renal y Depresión. *Revista del Postgrado de Psiquiatría UNAH*. 2008; 1(3): 10-12.
- (45)Borges de Lacerda GC. Treating Seizures in Renal and Hepatic Failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008; 14(2): 46-50.
- (46)Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(8): 880–892.
- (47)Nuss P, Hummer M, Tessier C. The use of amisulpride in the treatment of acute psychosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(1): 3-11.
- (48)Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7): 1239–1276.

Anexo 1. Interacciones medicamentosas

La descripción de las interacciones mencionadas a continuación está basada en la información disponible en Micromedex.

La clasificación según relevancia clínica es la siguiente:

Secundaria (menor): la interacción puede tener efectos clínicos limitados. Los síntomas pueden incluir un aumento de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos pero, en general, no requerirán una alteración importante de la terapia.

Moderada: la interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.

Importante: la interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.

Contraindicada: los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo.

Interacciones

FAE + antiácido

Interacción	Descripción	Importancia clínica
gabapentina + hidróxido de aluminio/magnesio	Estos antiácidos pueden disminuir la efectividad de gabapentina.	MODERADA

FAE +anticoagulante oral

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/ fenitoína/ primidona + apixaban	Carbamazepina/fenitoína/ primidona disminuyen los niveles plasmáticos de apixaban.	IMPORTANTE
Carbamazepina/fenitoína + dabigatran/rivaroxaban	Carbamazepina/fenitoína reduce los niveles plasmáticos de dabigatran y rivaroxaban.	IMPORTANTE
Carbamazepina/ fenitoína/fenobarbital/primidona + warfarina	Carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital/primidona disminuyen los niveles plasmáticos de warfarina, reduciendo su efectividad.	MODERADA
Primidona + rivaroxaban	Primidona reduce los niveles plasmáticos de rivaroxaban	IMPORTANTE

FAE + anticonceptivo oral (etinilestradiol)

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + etinilestradiol	Carbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de etinilestradiol por inducción enzimática.	IMPORTANTE
fenitoína/ fenobarbital/ primidona + etinilestradiol	Fenitoína/fenobarbital/ primidona disminuyen los niveles plasmáticos de etinilestradiol por inducción enzimática.	MODERADA
lamotrigina + etinilestradiol	Etinilestradiol disminuye los niveles plasmáticos de lamotrigina.	MODERADA
oxcarbazepina + etinilestradiol	Oxcarbazepina disminuye los niveles plasmáticos de etinilestradiol por inducción enzimática.	MODERADA
topiramato + etinilestradiol	Topiramato, a dosis mayores de 200 mg/día, disminuye los niveles plasmáticos de etinilestradiol.	MODERADA

FAE + antidepresivo

Interacción con ISRS	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + fluoxetina	Fluoxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina.	IMPORTANTE
carbamazepina + sertralina/fluvoxamina	Sertralina/fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina, con el consecuente riesgo de toxicidad.	MODERADA
fenitoína + sertralina	Sertralina puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína. Además, los niveles de sertralina pueden verse disminuidos.	IMPORTANTE
fenitoína + fluoxetina/fluvoxamina	Fluoxetina/fluvoxamina puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína, con el consecuente riesgo de toxicidad.	MODERADA
fenitoína + paroxetina	Esta combinación puede reducir la efectividad de ambos fármacos.	MODERADA
fenobarbital + paroxetina	Fenobarbital puede reducir la efectividad de paroxetina.	MENOR
lamotrigina + escitalopram	Esta combinación puede incrementar el riesgo de mioclonías.	MODERADA
lamotrigina + sertralina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de toxicidad por lamotrigina.	MODERADA

Interacción con ISRS	Descripción	Importancia clínica
oxcarbazepina/topiramato + citalopram	Esta combinación puede aumentar los niveles plasmáticos de citalopram y el riesgo de prolongación del intervalo QT.	IMPORTANTE
oxcarbazepina + sertralina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE

Interacción con tricíclicos	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + amitriptilina/ clomipramina/imipramina	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos de estos antidepresivos.	MODERADA
carbamazepina + desipramina/doxepina	Carbamazepina puede reducir los niveles plasmáticos de estos antidepresivos. Además, esta combinación puede aumentar el riesgo de toxicidad por carbamazepina.	MODERADA
fenitoína + amitriptilina/ clomipramina/desipramina/ doxepina/imipramina	Los antidepresivos mencionados pueden aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína.	MODERADA
fenobarbital/primidona + amitriptilina/clomipramina/ desipramina/doxepina/ imipramina	Fenobarbital/primidona puede disminuir los niveles plasmáticos de estos antidepresivos. Además, los efectos adversos de ambos pueden verse potenciados.	MENOR
lacosamida + amitriptilina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT, bloqueo auriculo-ventricular, etc.	IMPORTANTE

Interacción con antidepresivos con mecanismo dual	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + desvenlafaxina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital + bupropión	Carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital puede disminuir los niveles plasmáticos de bupropión y su metabolito activo.	IMPORTANTE

Interacción con otros antidepresivos	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + mirtazapina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE
carbamazepina + trazodona	Esta combinación puede provocar aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina, disminución de los niveles de trazodona. Además, puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE
carbamazepina + vortioxetina	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos de vortioxetina. Además, puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE
fenitoína + trazodona	Trazodona puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.	MODERADA

FAE + antihipertensivo

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + verapamilo/diltiazem	Carbamazepina puede reducir los niveles plasmáticos de verapamilo/diltiazem. Además, éstos pueden aumentar los niveles de carbamazepina.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenitoína/fenobarbital/primidona + nifedipino	Carbamazepina/fenitoína/fenobarbital/primidona puede disminuir los niveles plasmáticos de nifedipino.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenitoína/fenobarbital + nimodipino	Carbamazepina/fenitoína/fenobarbital puede disminuir los niveles plasmáticos de nimodipino.	IMPORTANTE
fenitoína + diltiazem	La combinación de estos fármacos puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína.	MODERADA
fenobarbital/fenitoína + verapamilo	Fenobarbital/fenitoína puede disminuir los niveles plasmáticos de verapamilo.	MODERADA
primidona + nimodipino	Primidona puede reducir los niveles plasmáticos de nimodipino.	MENOR
topiramato + hidroclorotiazida	Esta combinación puede aumentar los niveles plasmáticos de topiramato.	MODERADA

FAE + antimicrobiano

Interacción con macrólidos	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + claritromicina/eritromicina	Carbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de estos macrólidos, así como también éstos pueden aumentar los niveles de carbamazepina.	IMPORTANTE
carbamazepina + azitromicina	Azitromicina aumenta los niveles plasmáticos de carbamazepina.	MENOR
fenitoína + azitromicina	Azitromicina puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.	MODERADA
fenobarbital/ fenitoína + claritromicina	Fenobarbital/fenitoína disminuyen los niveles plasmáticos de claritromicina.	IMPORTANTE

Interacción con carbapenémicos	Descripción	Importancia clínica
ácido valproico + imipenem/meropenem	Imipenem/meropenem reduce los niveles plasmáticos de ácido valproico.	IMPORTANTE

Interacción con antituberculosos	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + isoniazida	Isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina e incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.	IMPORTANTE
fenitoína + isoniazida	Isoniazida puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.	MODERADA
lamotrigina + rifampicina	Rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos de lamotrigina.	IMPORTANTE

Interacción con tetraciclinas	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital + doxiciclina	Carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital pueden disminuir los niveles plasmáticos de doxiciclina, reduciendo su efectividad.	MODERADA

Interacción con antimicóticos	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/fenobarbital/ primidona + voriconazol	Carbamazepina/fenobarbital/ primidona pueden disminuir los niveles plasmáticos de voriconazol.	CONTRAINDICADA
carbamazepina + fluconazol	Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina, y por ende, el riesgo de toxicidad.	IMPORTANTE
carbamazepina + ketoconazol/itraconazol	Los antimicóticos nombrados pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Además, sus niveles pueden verse disminuidos por acción de la carbamazepina.	IMPORTANTE
fenitoína + itraconazol	Fenitoína puede reducir los niveles plasmáticos de voriconazol.	IMPORTANTE
fenitoína + ketoconazol/voriconazol	Estos antimicóticos pueden aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína. Además, sus niveles pueden verse reducidos por fenitoína.	IMPORTANTE
Fenitoína + fluconazol	Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína, con el consecuente riesgo de toxicidad.	MODERADA
fenobarbital + fluconazol	Fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos fenobarbital.	IMPORTANTE

Interacción con antiparasitarios	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + metronidazol	Metronidazol puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina.	MODERADA
carbamazepina/fenitoína + praziquantel	Carbamazepina/fenitoína puede disminuir significativamente los niveles plasmáticos de praziquantel, disminuyendo su efectividad.	CONTRAINDICADA
fenitoína + metronidazol	Metronidazol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína. Además, sus niveles pueden verse reducidos por fenitoína.	MODERADA
fenobarbital + metronidazol	Fenobarbital puede reducir los niveles plasmáticos de metronidazol.	MENOR

FAE + antirretroviral

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital + ritonavir	Carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital pueden disminuir los niveles plasmáticos de ritonavir. Además, este antirretroviral puede aumentar los niveles plasmáticos de los FAE mencionados.	CONTRAINDICADA
carbamazepina + indinavir	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos de indinavir.	IMPORTANTE
carbamazepina + saquinavir	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos de saquinavir. Además, saquinavir puede aumentar los niveles de carbamazepina.	IMPORTANTE
fenobarbital/fenitoína + indinavir	Fenobarbital/fenitoína pueden disminuir los niveles plasmáticos de indinavir.	MODERADA
primidona + ritonavir	Primidona puede disminuir los niveles plasmáticos de ritonavir.	CONTRAINDICADA

FAE + Benzodiazepina

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + alprazolam/clonazepam	Carbamazepina puede reducir los niveles plasmáticos de estas benzodiazepinas.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenitoína + midazolam	Carbamazepina/fenitoína puede disminuir los niveles plasmáticos de midazolam.	MODERADA
carbamazepina + clobazam	Esta combinación puede disminuir los niveles de carbamazepina y/o aumentar niveles de su metabolito activo.	MENOR
fenitoína + diazepam	Esta combinación puede alterar los niveles plasmáticos de fenitoína.	IMPORTANTE
fenitoína + clobazam	Esta combinación puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína.	MODERADA
fenitoína + clonazepam	Los niveles plasmáticos de ambos fármacos pueden verse alterados si se combinan.	MENOR
fenobarbital/primidona +alprazolam/bromazepam/ clobazam/clonazepam/diazepam/ midazolam	La combinación entre los barbitúricos y benzodiazepinas mencionadas puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.	IMPORTANTE

FAE + FAE

Interacción	Descripción	Importancia clínica
ácido valproico + lamotrigina	Ácido valproico puede aumentar la vida media de lamotrigina con el consecuente riesgo de toxicidad y reacciones de Rash cutáneo.	IMPORTANTE
ácido valproico + fenobarbital/fenitoína	Esta combinación puede provocar aumento de los niveles plasmáticos de fenobarbital/fenitoína o reducción en los niveles de ácido valproico.	MODERADA
ácido valproico + primidona	Esta combinación puede provocar una severa depresión del SNC.	IMPORTANTE
ácido valproico + topiramato	Esta combinación puede provocar disminución de niveles plasmáticos tanto de ácido valproico como de topiramato, además de aumentar el riesgo de hiperamonemia, encefalopatía, etc.	MODERADA
carbamazepina + oxcarbazepina	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina.	MODERADA
carbamazepina + fenobarbital/primidona	Fenobarbital/primidona puede reducir los niveles plasmáticos de carbamazepina.	MODERADA
carbamazepina + ácido valproico	Esta combinación puede producir descenso en los niveles plasmáticos de ácido valproico y/o aumento en los niveles de carbamazepina.	MODERADA
carbamazepina + vigabatrina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de toxicidad por carbamazepina.	IMPORTANTE
etosuximida + ácido valproico	Ácido valproico puede aumentar los niveles plasmáticos de etosuximida.	MODERADA
etosuximida + fenobarbital	Fenobarbital puede reducir los niveles plasmáticos de etosuximida.	MODERADA
Fenitoína + etosuximida	Esta combinación puede provocar disminución de los niveles plasmáticos de etosuximida e incremento de los niveles de fenitoína.	IMPORTANTE
fenitoína + oxcarbazepina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de toxicidad por fenitoína.	MODERADA

FAE + FAE

Interacción	Descripción	Importancia clínica
fenitoína + topiramato	Esta combinación puede alterar los niveles plasmáticos de fenitoína o topiramato.	MODERADA
fenitoína + fenobarbital	Esta combinación puede provocar aumento o disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína.	MENOR
fenitoína + primidona	Fenitoína puede aumentar los niveles plasmáticos de fenobarbital (metabolito activo de primidona).	MENOR
fenitoína + vigabatrina	Vigabatrina puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína.	MODERADA
fenobarbital + topiramato	Fenobarbital puede reducir los niveles plasmáticos de topiramato.	MODERADA
fenobarbital + oxcarbazepina	Fenobarbital puede disminuir los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina.	MODERADA
fenobarbital + primidona	Esta combinación puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.	IMPORTANTE
lamotrigina + oxcarbazepina/fenitoína/fenobarbital/primidona	Los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden verse reducidos por oxcarbazepina/fenitoína/fenobarbital/primidona.	MODERADA

FAE + hipoglicemiante

Interacción	Descripción	Importancia clínica
topiramato + pioglitazona	Topiramato puede disminuir los niveles plasmáticos de pioglitazona.	MODERADA

FAE + hipolipemiantes

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + simvastatina	Carbamazepina puede reducir los niveles plasmáticos de simvastatina.	IMPORTANTE
fenitoína + atorvastatina/simvastatina	Fenitoína puede disminuir los niveles plasmáticos de estas estatinas.	MODERADA

FAE + inhibidor anhidrasa carbónica

Interacción	Descripción	Importancia clínica
Topiramato + acetazolamida	Esta combinación puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis.	MODERADA

FAE + inmunosupresor

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital/primidona + tacrolimus	Carbamazepina/ fenitoína/fenobarbital/primidona disminuyen los niveles plasmáticos, y por ende el efecto de tacrolimus.	IMPORTANTE
carbamazepina + ciclosporina	Carbamazepina reduce los niveles plasmáticos de ciclosporina.	IMPORTANTE
fenobarbital/fenitoína + ciclosporina	Fenobarbital/fenitoína disminuyen los niveles plasmáticos de ciclosporina.	MODERADA

FAE + neuroléptico

Interacción	Descripción	Importancia clínica
ácido valproico + olanzapina	Ácido valproico puede disminuir los niveles plasmáticos de olanzapina.	MODERADA
ácido valproico + risperidona	Risperidona pueden aumentar los niveles plasmáticos de ácido valproico.	MODERADA
carbamazepina/fenitoína + aripirazol	Carbamazepina/fenitoína puede disminuir los niveles plasmáticos de aripirazol.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital + clozapina	Carbamazepina/fenitoína/ fenobarbital puede disminuir los niveles plasmáticos de clozapina.	IMPORTANTE
carbamazepina + Loxapina	Loxapina puede incrementar los niveles plasmáticos de carbamazepina.	IMPORTANTE
carbamazepina + olanzapina/quetiapina	Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos de olanzapina/quetiapina, estas últimas pueden aumentar los niveles de carbamazepina.	IMPORTANTE
carbamazepina + haloperidol	Carbamazepina puede reducir los niveles plasmáticos de haloperidol.	MODERADA

FAE + neuroléptico

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina/fenobarbital/ fenitoína + risperidona	Carbamazepina/fenobarbital/ fenitoína puede disminuir los niveles plasmáticos de risperidona.	MODERADA
carbamazepina + clorpromazina/tioridazina	Esta combinación puede provocar la formación de un precipitado.	IMPORTANTE
fenitoína + clorpromazina	Esta combinación puede provocar aumento o disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína. Además, posiblemente se reduzcan los niveles de clorpromazina.	MENOR
fenobarbital/primidona + periciazina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de depresión sobre el SNC.	IMPORTANTE
fenobarbital + clorpromazina/tioridazina	Fenobarbital puede disminuir los niveles plasmáticos de clorpromazina/tioridazina.	MODERADA
oxcarbazepina/topiramato + clozapina	Oxcarbazepina/topiramato puede reducir los niveles plasmáticos de clozapina.	IMPORTANTE
topiramato + periciazina	Esta combinación puede aumentar el riesgo de depresión en SNC.	IMPORTANTE
lamotrigina + risperidona	Esta combinación puede aumentar el riesgo de somnolencia.	MODERADA

FAE +Opioide

Interacción	Descripción	Importancia clínica
carbamazepina + fentanilo	Carbamazepina reduce los niveles plasmáticos de fentanilo. Además, aumenta el riesgo de padecer síndrome serotoninérgico.	IMPORTANTE
carbamazepina + tramadol	Carbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de tramadol.	IMPORTANTE
fenobarbital/primidona + codeína/tramadol	La combinación de fenobarbital/primidona y codeína puede aumentar la depresión del SNC, con riesgo de depresión respiratoria, coma, etc.	IMPORTANTE
fenobarbital/primidona + morfina/tapentadol	La combinación de estos fármacos puede aumentar el riesgo de depresión de SNC.	IMPORTANTE
fenitoína/fenobarbital/primidona + fentanilo	Fenitoína/fenobarbital/primidona puede disminuir los niveles plasmáticos de fentanilo por inducción enzimática.	IMPORTANTE
carbamazepina/fenobarbital + metadona	Carbamazepina/fenobarbital pueden disminuir los niveles plasmáticos de metadona.	MODERADA
fenitoína + metadona	Fenitoína puede reducir los niveles plasmáticos de metadona.	MENOR

	Versión: N°1
	Fecha de Vigencia: ___/___/___
RG 01 POS FAR 077	Página 1 de 7
FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	

Ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico

Datos personales

Nombre paciente: _____ Código: _____ Fecha: _____

Dirección	Ciudad	Comuna
Teléfono	Celular	Email
Fecha de nacimiento	Género	Estado civil
Grado de escolaridad	Médico tratante	

Situación médica actual de la Epilepsia

Diagnóstico	Indicación	Forma farmacéutica	Régimen terapéutico	Fecha de inicio	Observaciones
Etiología					
Tipo de crisis					
¿Refractaria? Si ___ No ___					

Niveles plasmáticos de FAE

Fármaco	Fecha/niveles plasmáticos	Fecha/niveles plasmáticos	Fecha/niveles plasmáticos	Rango terapéutico	Observaciones

Historia farmacoterapéutica

Medicamento	Indicación	Forma farmacéutica	Posología	Prescripción médica (si/no)	Fecha de prescripción

Observaciones

Antecedentes Familiares

Epilepsia, problemas cardiovasculares, cáncer, otros

Historia clínica

Enfermedades relevantes, hospitalizaciones, cirugías, etc.

Paciente y medicamentos

Preguntas	Observaciones
¿Tiene alguna preocupación respecto de los medicamentos indicados? Si__ No__ ¿Qué le preocupa?	
¿Dónde y cómo almacena sus medicamentos?	
¿Cómo toma sus medicamentos? (vaso de agua, té, bebida, tritura, etc.)	
¿Presenta alguna dificultad para tomar sus medicamentos? Si__ No__ ¿Cuáles?	

Consumo de sustancias y/o drogas recreacionales

Alcohol Si__ No__	Tabaco Si__ No__
Drogas Si__ No__	Cafeína Si__ No__

Historial de reacciones adversas a medicamentos, alergias (medicamentos, alimentos, etc.)

	Versión: N°1
	Fecha de Vigencia: ___/___/___
RG 01 POS FAR 077	Página 5 de 7
FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	

Estilo de vida

¿Tiene un horario de sueño regular? ¿Cuánto duerme normalmente?
¿Realiza actividad física o practica algún deporte?
¿Se automedica? ¿Con qué frecuencia? ¿Qué medicamentos toma sin indicación médica?
¿Toma hierbas medicinales? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia?

Parámetros cardiovasculares

Parámetro	Niveles a la fecha	Niveles a la fecha	Niveles a la fecha	Valores de referencia
Glicemia				
Colesterolemia				
Trigliceridemia				
Presión arterial				
Peso				

Test de Morisky-Green (medida de adherencia a la terapia)

¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?	Si ___	No___
¿Toma sus medicamentos a las horas indicadas?	Si___	No___
Cuando se siente bien, ¿Deja de tomar sus medicamentos?	Si ___	No___
Si alguna vez se siente mal, ¿Deja de tomar sus medicamentos?	Si ___	No ___

	Versión: N°1	
RG 01 POS FAR 077	Fecha de Vigencia: ___/___/___	
FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	Página 6 de 7	

Plan de atención

Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

Descripción PRM detectado/Medicamento (s) involucrado (s)	Objetivo terapéutico/parámetro a evaluar	Intervención propuesta (cambio de dosis, de fármaco, etc.)	Fecha de evaluación

Propuesta de plan farmacoterapéutico

Medicamento	Posología	Forma farmacéutica	Horario	Observaciones

Intervenciones no farmacológicas

Próxima de próxima evaluación:

Seguimiento

PRM	Intervención/parámetro	Fecha/Respuesta	Fecha/Respuesta	Fecha/Respuesta	Estado

El paciente, ¿presenta nuevos PRM?

Estado actual del paciente

Fecha de próxima evaluación: