



FACULTAD DE FARMACIA
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE EN PACIENTES EPILÉPTICOS
MAYORES DE 15 AÑOS INSCRITOS EN EL CONSULTORIO ADOSADO AL HOSPITAL “ADRIANA
COUSIÑO” DE QUINTERO

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

XIMENA ALEJANDRA OSANDÓN JOFRÉ

Director de Internado: Q.F. Carla Frez Díaz
Co-Director de Internado: Q.F. Patricia Acuña Johnson

2014

*Dedicado a mi familia, en especial a mi
madre....mi ejemplo de vida.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos quienes fueron partícipes de mi proceso Universitario:

En primer lugar a Dios y la Virgen de Andacollo por guiar e iluminar mi camino hasta aquí.

A la profesora Q.F. Patricia Acuña, a quien admiro en lo humano y profesional, gracias por la confianza, disposición y apoyo en todo este proceso.

También quiero agradecer a Q.F. Carla Frez, por su cercanía y confianza, sin duda su apoyo fue primordial para llevar a cabo este trabajo.

A mi familia, especialmente a mi madre, Ximena, quien es mi ejemplo a seguir, de ella aprendí que con fortaleza y perseverancia las metas se cumplen, te amo mucho mamá.

A mi tío Luis, ya que sin su apoyo y cariño jamás habría podido lograr este objetivo, gracias por ser parte de mi vida.

A mis hermanas, especialmente mi Barbarita, quien es mi tesoro más preciado y mi motivación día a día para seguir adelante superando todos los obstáculos que me presenta la vida, te amo con todo mi corazón.

A mis abuelos, Carmen y Guido, que me enseñaron que la vida se enfrenta con humildad, amor al prójimo y actuando con el corazón.

A mis tías Patricia, Eliana y Solange, ya que cada una con su personalidad ha sabido guiarme y mimarme, siempre con mucho amor.

A cada uno de mis primos: Carlos, Andrea, Javier, Joaquín y Josefa por su apoyo y por enseñarme que la familia unida es el regalo más grande que da la vida.

A mis amigos de toda la vida: Claudio, Lidia y Daniela, ya que me enseñaron que la amistad verdadera es la que perdura a pesar de la distancia. Gracias por sus consejos, palabras de ánimo y el cariño que siempre me entregan.

A mis amigos de la Universidad: Cristina, Romina, Marcela, Elizabeth, Natalia, Paulina y Agustín, quienes fueron mi familia durante todos estos años. Gracias por las alegrías, las noches de estudio y también por las de carrete, sin duda son lo mejor que me pudo pasar en la Universidad, tuve la mejor de las suertes al conocerlos.

También quiero agradecer a la tía Angélica y la tía Yexica, quienes en momentos difíciles me recibieron en sus hogares sin esperar nada a cambio y con el cariño de madre que estando lejos muchas veces se extraña.

Quiero dar gracias a todo el personal de la Unidad de Farmacia del Hospital de Quintero, especialmente a Silvia y Haydee, por su amistad, consejos y cariño durante todo el tiempo que estuve como alumna interna.

Finalmente agradezco a la vida, por darme la oportunidad de conocer a gente tan maravillosa, que me enseña día a día a ser mejor persona.

ÍNDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN.....	5
1. Epilepsia y Embarazo	13
1.1. Teratogenicidad de los antiepilépticos	14
2. Epilepsia y Función Cognitiva.....	15
3. Epilepsia y Depresión	17
4. Epilepsia y Farmacogenética.....	18
OBJETIVOS.....	20
1. Objetivo General.....	20
2. Objetivos Específicos	20
PACIENTES Y MÉTODOS	21
Metodología.....	21
1. Oferta del Servicio.....	23
2. Primera Entrevista: Primera citación	24
3. Estado de Situación.....	25
4. Fase de Estudio	26
5. Fase de Evaluación.....	28
6. Fase de Intervención Farmacéutica: Segunda citación.....	29
7. Resultado de la Intervención Farmacéutica: Tercera citación.....	30
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
1. Manejo de los pacientes incluidos en el estudio y caracterización de la muestra.....	31
2. Tratamiento	36
3. Control de la epilepsia	39
4. Cuestionario inicial.....	41
5. Perfil de Concentraciones Plasmáticas	58
6. Evaluación de la Adherencia al Tratamiento	64
7. Evaluación de la Efectividad del Tratamiento.....	68

8.	Evaluación de la Seguridad del Tratamiento	81
9.	Detección de PRM.....	84
10.	Evaluación de la Intervención Farmacéutica	87
	CONCLUSIONES.....	90
	BIBLIOGRAFÍA.....	92
	ANEXOS	99
	ANEXO 1: Clasificación de las crisis epilépticas.....	100
	ANEXO 2: Características farmacológicas	101
	ANEXO 3: Características Farmacocinéticas	102
	ANEXO 4: Clasificación de los medicamentos según su teratogenicidad	103
	ANEXO 5: Características teratogénicas	104
	ANEXO 6: Variantes en los genes CYP2C9 y CYP2C19 con relevancia funcional en el metabolismo de fármacos antiepilépticos.....	105
	ANEXO 7: Variantes en los genes CYP3A4 y CYP3A5 con relevancia funcional en el metabolismo de fármacos antiepilépticos.....	106
	ANEXO 8: Consentimiento Informado	107
	ANEXO 9: Acta de aprobación del Comité de Bioética	111
	ANEXO 10: Cuestionario Inicial	115
	ANEXO 11: Encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica	117
	Pre-atención/post-atención.....	117
	ANEXO 12: Test de Morisky – Green.....	120
	Anexo 13: Mini mental status examination (folstein) MMSE	121
	ANEXO 14: Registro clínico programa epilepsia	123
	ANEXO 15: Especificaciones para la determinación de niveles plasmáticos en el Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar.	124
	ANEXO 16: Hoja de monitorización de farmacocinética clínica.....	125
	ANEXO 17: Ficha sistemática de identificación de PRM de acuerdo al Consenso de Granada 1998	127
	ANEXO 18: Ficha de intervenciones farmacéuticas según PRM identificado	128
	ANEXO 19: Horario de medicamentos.....	130
	ANEXO 20: Horario de Medicamentos.....	131

ANEXO 21: Educación	132
ANEXO 22: Informe de pacientes epilépticos mayores de 15 años incluidos en el estudio de la unidad de farmacia	138

RESUMEN

La epilepsia es una patología crónica que está incluida en el programa de Garantías Explícitas de Salud (GES) del Ministerio de Salud. Se caracteriza por presentarse con episodios denominados crisis convulsivas, su tratamiento es complejo, ya que cada paciente necesita un medicamento adecuado a su tipo de crisis en una dosis específica y personalizada y, por lo mismo, es de gran importancia que el paciente mantenga una adherencia a la terapia para evitar las convulsiones.

Los fármacos anticonvulsivantes son esenciales para el control de los síntomas de la epilepsia, sin embargo presentan características farmacocinéticas particulares que dan cuenta de la importancia de realizar una evaluación de la adherencia, efectividad y seguridad del tratamiento. En la práctica clínica se utilizan distintas herramientas para su evaluación, como por ejemplo efectuar Atención Farmacéutica a los pacientes y realizar el monitoreo terapéutico de drogas, de gran utilidad al momento de ajustar la posología de los medicamentos, comprobar la presencia de interacciones entre ellos y evaluar la adherencia a la terapia, entre otras. Es por esto que el Ministerio de Salud de nuestro país incluye en la canasta de prestaciones GES, la medición de niveles plasmáticos de antiepilépticos.

En el presente estudio se evalúa el tratamiento anticonvulsivante de los pacientes epilépticos que se controlan en el Consultorio Adosado al Hospital de Quintero mediante la Atención Farmacéutica y la determinación de niveles plasmáticos de los fármacos anticonvulsivantes usados.

SUMMARY

Epilepsy is a chronic disease that is included in the program of Explicit Health Guarantees (EHG) of the Ministry of Health. It is characterized by episodes called seizures, and its treatment is quite complex, as each patient needs proper medication for their own type of crisis, in a specific and customized dosage. Therefore, it is of great importance to reach pharmacotherapy compliance to prevent the onset of seizures.

Because anticonvulsant drugs are essential for controlling the symptoms of epilepsy and they have unique pharmacokinetic properties, a suitable assessment of adherence, effectiveness and safety of the treatment is needed. In clinical practice various tools such as Pharmaceutical Care and therapeutic drug monitoring are used, the latter is useful when adjusting dosage of medications, checking for drug-drug interactions and to evaluate adherence to therapy, among others. In fact, the Ministry of Health in our country has included the measurement of plasma levels of antiepileptic drugs in the basket EHG of benefits.

The present study is to evaluate the anticonvulsant pharmacotherapy in epileptic patients controlled in Quintero Hospital through a Pharmaceutical Care program and by determination of plasma levels of anticonvulsant drugs.

ABREVIATURAS

ACV: Ácido valproico

AF: Atención Farmacéutica

ALZ: Alprazolam

CBZ: Carbamazepina

CI: Consentimiento informado

CLNZ: Clonazepam

Cp: Concentración plasmática

DZP: Diazepam

FAE: Fármacos antiepilépticos

FDA: Food and Drug Administration

FNB: Fenobarbital

FNT: Fenitoína

GES: Garantías Explícitas de Salud

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética

GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica

HAP: Hidrocarburos aromáticos policíclicos

ILAE: International League Against Epilepsy

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

LMT: Lamotrigina

LZP: Lorazepam

MINSAL: Ministerio de Salud

MMS: Mini-Mental State Examination

MTD: Monitoreo Terapéutico de Drogas

PRM: Problemas relacionados con medicamentos

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

SEFH: Sociedad española de farmacia hospitalaria

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que afecta a las personas independientemente de la edad, condición social, raza o límites geográficos (Carrillo y col, 2002) y es además, el trastorno neurológico crónico más común en el mundo (Acevedo y col, 2008).

El origen de la epilepsia se asocia a descargas eléctricas excesivas en neuronas del sistema nervioso central y se caracteriza por la manifestación de ataques o crisis que asumen diferentes formas, desde pérdidas momentáneas de la conciencia hasta convulsiones graves y frecuentes (Carrillo y col, 2002). Se considera que un paciente es epiléptico cuando ha presentado dos o más crisis convulsivas no provocadas, en 2 años (Sabaté, 2004).

Se estima que 50 millones de personas padecen esta enfermedad, de las cuales 5 millones sufren crisis convulsivas más de una vez por mes (Sabaté, 2004). En Chile, la prevalencia es de 17 por 1.000 habitantes, lo que se traduce en un total de 300.000 personas que padecen epilepsia. Su incidencia es de 114 por 100.000 habitantes, lo que implica que anualmente aparecen 17.100 nuevos casos. De este universo, aproximadamente un 33% de los casos se ubica en un rango etario de 0-14 años (Carrillo y col, 2002).

Si se trata adecuadamente, 70% a 80% de quienes la padecen podrían tener una vida normal (MINSAL, 2009) y después de 2 a 5 años de tratamiento exitoso, los medicamentos incluso se pueden retirar en aproximadamente 60% de los casos de pacientes adultos, sin que ocurran recaídas (Sabaté, 2004).

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (acrónimo en inglés ILAE) esta enfermedad se puede clasificar según el tipo de crisis y según su etiología (ANEXO 1). Las crisis se dividen en generalizadas o focales, dependiendo de si ocurren y afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente (crisis generalizadas) o se presentan en

redes limitadas a un hemisferio, bien localizadas o más ampliamente distribuidas (crisis focales) (Berg y col, 2010).

De acuerdo a su etiología, la epilepsia se clasifica en (Berg y col, 2010):

- **Genética:** es consecuencia de un defecto genético que se conoce o se supone que existe, en el que las crisis son el síntoma fundamental de la alteración y su conocimiento puede derivarse de estudios de genética molecular o de estudios familiares bien diseñados. El hecho que la genética sea la causa principal de la alteración no excluye la posibilidad de que factores ambientales puedan también contribuir a la expresión de la enfermedad.
- **Estructural/Metabólica:** existen estudios que indican que ciertas enfermedades o condiciones estructurales o metabólicas se asocian con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia. Las lesiones estructurales incluyen, trastornos como los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos y las infecciones. También pueden ser de origen genético, como esclerosis tuberosas y malformaciones del desarrollo cortical; sin embargo, existe una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia.
- **Causa desconocida:** la causa subyacente es aún desconocida y su origen puede estar relacionado con un defecto fundamentalmente genético o puede ser la consecuencia de una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia.

La terapia farmacológica debería ser personalizada, según etiología, tipo de crisis (requiere de un diagnóstico apropiado y completo), selección óptima de los medicamentos, uso de otros fármacos, comorbilidades asociadas y asesoramiento adecuado a las necesidades individuales, entre otras (MINSAL, 2009) (Smith y Chadwick, 2001). Las metas del tratamiento son: prevenir la aparición de crisis convulsivas, prevenir o reducir los efectos colaterales del medicamento y las interacciones medicamentosas, mejorar la calidad de vida del paciente, prestar atención económica y asegurar la

satisfacción del paciente. El mejor tratamiento es aquel que genera un equilibrio entre la prevención de crisis convulsivas y la reducción al máximo de las reacciones adversas (Sabaté, 2004).

Para evitar la progresión de las crisis de reciente aparición hacia la epilepsia crónica, se tiende a instaurar un tratamiento precoz. El tratamiento está orientado al empleo de un solo fármaco, privilegiando la monoterapia por sobre la politerapia. Se debe iniciar la administración de forma gradual para evitar las intolerancias, aumentando las dosis hasta controlar las crisis convulsivas o hasta que los efectos adversos resulten intolerables (Bustamante, 2003). En Chile, los fármacos antiepilépticos (FAE) de primera línea utilizados para el tratamiento de crisis parciales y tónico-clónicas, son la carbamazepina (CBZ), fenitoína (FNT) y el ácido valproico (ACV), como monoterapia (MINSAL, 2009). Si el fármaco de primera línea no es eficaz, se debe reemplazar por uno de segunda elección o, según el protocolo, por un tercero. Si la monoterapia no resuelve el problema, se procede a combinar fármacos (Bustamante, 2003), sugiriéndose biterapia de fármacos de primera línea y/o combinaciones con fármacos de segunda línea, como el fenobarbital (FNB), clonazepam (CLNZ) y clobazam. Los nuevos fármacos, como gabapentina, lamotrigina (LMT), topiramato, levetiracetam y oxcarbazepina, se recomiendan como terapia de asociación cuando el paciente no ha respondido a los fármacos de primera y segunda línea o bien, cuando el paciente ha presentado efectos secundarios intolerables (MINSAL, 2009).

Estudios poblacionales indican que 19% a 24% de los pacientes epilépticos utilizan politerapia, lo que predispone al riesgo de interacciones, riesgo que aumenta con la edad. Los nuevos antiepilépticos presentan características que reducen la posibilidad de interacciones, pero al ser metabolizados por el hígado, estas interacciones igualmente podrían ocurrir (Johannessen y Johannessen, 2010).

El tratamiento farmacológico, especialmente con algunos FAE particulares, debe acompañarse de ciertas medidas para evitar los factores que aumentan el riesgo de padecer una crisis, tales como la fatiga, la falta de sueño, el uso concomitante de otros

medicamentos, la estimulación lumínica intermitente (televisión, luces estroboscópicas), las emociones fuertes, entre otros. Particularmente, en el caso de la FNT se debe exacerbar el aseo bucal para evitar la hiperplasia gingival (Bustamante, 2003).

Los FAE dispensados en el Hospital de Quintero para el tratamiento de la epilepsia no refractaria, son la CBZ, la FNT, el ACV y el FNB. Sus características farmacológicas y farmacocinéticas se describen en el ANEXO 2 y ANEXO 3 respectivamente.

Además de la correcta selección de la terapia farmacológica, la mantención de la adherencia y la educación al paciente son fundamentales para el éxito del tratamiento anticonvulsivante. Se considera que un cumplimiento deficiente es la causa principal de una farmacoterapia inefectiva; asimismo, los pacientes que presentan una adherencia inadecuada al tratamiento, experimentan aumento del número y de la gravedad de las crisis convulsivas, lo cual reduce significativamente su calidad de vida (Sabaté, 2004).

La farmacocinética clínica es la disciplina que permite la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, con el fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. Para cumplir este objetivo es necesario realizar un control de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo que se conoce como monitoreo terapéutico de drogas (MTD) (Calvo y col, 2002).

El monitoreo de fármacos se estableció ampliamente en la década de los setenta, al comprobarse que existía un factor cinético que podía ser variable entre los diferentes pacientes, de modo que al ser constatado y analizado, mejoraba ostensiblemente el tratamiento del paciente (Lozada-Camacho y Cepeda de Romero, 2003). El MTD es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. El objetivo final de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la

dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente (Calvo y col, 2002). Su manejo facilita la identificación de problemas relacionados con la terapia, entre los que destacan la sobredosificación, las interacciones entre medicamentos, el cumplimiento inadecuado del tratamiento, la dosis ineficaz, etc. (Armijo y col, 2002). La principal ventaja del MTD es que permite efectuar un seguimiento de las concentraciones plasmáticas, estableciendo niveles séricos óptimos, eficaces y bien tolerados por los pacientes (Armijo y col, 2002).

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la necesidad de monitorizar está justificada en los casos siguientes (Calvo y col, 2002):

- Fármacos con un índice terapéutico pequeño, donde el más leve incremento en la dosis puede generar efectos tóxicos serios.
- Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad, como por ejemplo, los medicamentos utilizados como profilácticos o cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de un síntoma.
- Fármacos con gran variabilidad cinética, debido a que las concentraciones alcanzadas tras la administración de una determinada dosis son difíciles de predecir.
- Fármacos para los que existe una relación concentración-respuesta definida, ya que cuanto peor sea la relación entre la dosis administrada y las concentraciones alcanzadas y mejor sea la relación concentración respuesta, más útil y justificada es la monitorización de fármacos.

El conocimiento de la farmacocinética clínica de los anticonvulsivantes permitió establecer la eficacia y seguridad de estos fármacos, asimismo, se logró personalizar la terapia y diseñar pautas específicas de tratamiento para los diferentes subgrupos de pacientes, como niños, embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, etc. (Armijo y col, 2002).

Se cree que el mejor indicador de la adherencia son las concentraciones séricas de anticonvulsivantes. Sin embargo, en términos generales, es difícil relacionar de manera directa la adherencia al tratamiento con los niveles plasmáticos, ya que es posible que la disminución o aumento de la cantidad de medicamento en la sangre sea producto de otros factores, como por ejemplo inducción o inhibición enzimática, problemas en la absorción del fármaco, etc. (Sabaté, 2004).

Es importante diferenciar el cumplimiento de la adherencia, ya que muchas veces se utilizan como sinónimos. **Cumplimiento** se define como el *grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor*. Este concepto ha sido dejado de lado, ya que refiere al paciente en un rol pasivo frente a su tratamiento. Asimismo, el “incumplimiento” culpa al paciente que falla a la hora de seguir las instrucciones médicas. Actualmente se prefiere el término **adherencia**, definido como el *grado en que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*. Por lo tanto, resalta tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas (Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, 2011).

También es importante diferenciar la adherencia a la medicación o farmacológica, de la **adherencia terapéutica**. Esta última se define como el *grado en que el comportamiento de una persona, referido a tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria* (Sabaté, 2004). Esta definición amplía la conducta de sólo ingerir los medicamentos, a una conducta que involucra cambios en el estilo de vida del paciente. Para los fines de este estudio se utilizará palabra adherencia, en referencia a la adherencia a la medicación.

Estudios indican que cerca del 30% - 60% de los pacientes con epilepsia son no adherentes al tratamiento prescrito (Goodman y col, 2012). La falta de adherencia está

asociada con el incremento de la mortalidad y alta incidencia de consultas médicas, ingresos hospitalarios, heridas y fracturas (Nakhutina y col, 2011).

En Chile no existe el MTD, ya que se requiere, además de la medición de los niveles plasmáticos de los fármacos utilizados en el tratamiento, de la correcta interpretación de los resultados, el análisis de la terapia concomitante para pesquisar posibles interacciones, las comorbilidades, etc. Sin embargo, el Estado a través del programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) otorga prestaciones específicas en ámbitos prioritarios para las personas y la salud pública nacional (MINSAL, 2013). Dentro de este programa los pacientes epilépticos tienen derecho a una medición anual de los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes de forma gratuita (en forma particular, este examen tiene un valor aproximado de \$8000 a \$9000).

Sin duda el MTD es una herramienta clínica útil para diagnosticar la adherencia al tratamiento anticonvulsivante. Sin embargo, para mejorarla es también importante una estrecha relación entre el paciente y el equipo de salud.

La OMS ha diseñado algunas intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento contra la epilepsia. Algunas de ellas enfatizan ciertos factores como (Sabaté, 2004):

- Mejorar la comunicación entre el paciente y los profesionales de la salud, realizando entrevistas periódicas.
- Brindar instrucciones completas y educación sobre la terapia, tratando los pros y contras del tratamiento del paciente.
- Reducción del número de medicamentos a la vida cotidiana, creando ayuda memorias, relacionando las dosis con los sucesos en las actividades diarias del paciente, utilizando relojes con alarma, pastilleros, etc.

De lo anterior se desprende, que la educación al paciente por parte de los profesionales de la salud cumple un rol fundamental en la adherencia a la terapia farmacológica. Esta educación puede estar basada en (Sabaté, 2004):

- Recalcular la importancia de la adherencia al momento de iniciar la terapia
- Enfatizar en las consecuencias de la no adherencia
- Dedicar el tiempo adecuado al paciente
- Indagar acerca de la adherencia en cada visita
- Motivar a los pacientes para que incorporen la adherencia en su estilo de vida
- Diseñar y ejecutar las estrategias de intervención para mejorar la adherencia a la autoadministración

En este sentido, el químico farmacéutico es el profesional de la salud más adecuado para realizar seguimiento de la terapia y mejorar la adherencia al tratamiento, mediante la **Atención Farmacéutica (AF)**, la cual se define como (Faus y Martínez, 1999): *“Concepto de práctica profesional en la que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Es el compendio de actitudes, comportamientos, compromiso, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida del paciente”*

La AF pretende aportar soluciones a los fallos en la farmacoterapia y ser una respuesta efectiva para detectarlos, prevenirlos y resolverlos, abarca todas las actividades asistenciales del farmacéutico, orientadas al paciente que utiliza medicamentos. Entre estas actividades, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) presenta el mayor nivel de efectividad en la obtención de los mejores resultados en salud posibles cuando se utilizan medicamentos (Sabater y col, 2007).

En general, el **SFT** es una *práctica clínica que pretende monitorizar y evaluar, de forma continua, la farmacoterapia del paciente con el objetivo de mejorar los resultados en salud*. Durante este seguimiento se realiza una **intervención farmacéutica**, la cual se define como *cualquier acción que surge de una toma de decisión previa, y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa o de las condiciones presentes que lo envuelven*. En la actualidad no hay duda, que dentro del

equipo sanitario directamente relacionado con el paciente, el profesional más cualificado para realizar el SFT es el farmacéutico, por su formación específica en cuanto a los medicamentos, por su accesibilidad y por su motivación para que su labor asistencial sea reconocida (Sabater y col, 2007). Por lo tanto, es aquí donde la Atención Farmacéutica, sumada a la herramienta de la farmacocinética clínica correctamente interpretada, adquiere influencia en el mejoramiento del control de los síntomas de la enfermedad, aclarando dudas y otorgando recomendaciones, tanto al paciente, al tutor como al equipo médico tratante.

La importancia de realizar SFT en pacientes epilépticos tratados con FAE radica en el hecho que los pacientes epilépticos incluidos en este estudio presentan situaciones fisiológicas, patológicas y psicológicas especiales. Las de mayor relevancia e influencia son las descritas a continuación:

1. Epilepsia y Embarazo

Aunque la exposición a drogas antiepilépticas se ha asociado a un riesgo de malformaciones, el riesgo de daño a la madre y el feto a causa de las convulsiones supera al que pudiera ser causado por la terapia (Man y col, 2012). Por ejemplo, las crisis tónico-clónicas pueden causar hipoxia y acidosis en la madre y el feto, además pueden desencadenar hemorragias intracraneales, abortos y muerte fetal (Fernández y col, 2007). Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres embarazadas son epilépticas, la mayoría presentan una gestación sin complicaciones y pueden dar a luz un niño normal (Fernández y col, 2007).

La frecuencia de las convulsiones durante el embarazo permanece sin cambios en un 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el sistema nervioso central, a los cambios en la farmacocinética de los antiepilépticos y a cambios en la medicación (Fernández y col., 2007).

1.1. Teratogenicidad de los antiepilépticos

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (Administración de Alimentos y Medicamentos en español) ha realizado una clasificación de los medicamentos según su potencial teratogénico y les ha asignado una categoría denominada con las letras A, B, C, D y X, según criterio de Rodríguez y col, (2000). En el ANEXO 4 se especifica a cuál corresponden los FAE utilizados por los pacientes que participan en este estudio y en el ANEXO 5 se describen las principales características de los mismos, desde el punto de vista de la teratogenicidad (Cabañas y col, 2002).

Varios meta-análisis han revelado que el uso de politerapia antiepiléptica se asocia con mayores tasas de malformaciones que van del 6% al 16,8% versus 3,7% de la monoterapia (Hill y col, 2010).

El riesgo de malformaciones para la paciente en edad fértil debe ser analizado en términos específicos en pacientes individuales, evaluando el riesgo-beneficio (Hill y col, 2010). Se recomienda entonces mantener los niveles de anticonvulsivantes en los rangos mínimos efectivos para evitar la teratogenicidad de estas drogas, evitando la politerapia siempre y cuando haya control óptimo de las crisis (Fernández y col., 2007). Por ejemplo, si las futuras madres presentan antecedentes familiares de defectos en el tubo neural, diabetes mellitus tipo 1 y epilepsias tratadas con CBZ y ACV, es importante asociar ácido fólico a la terapia anticonvulsivante, ya que estos medicamentos se han asociado a defectos en el tubo neural por su antagonismo a folatos (Fernández y col., 2007). Debido a que la CBZ, el FNB y la FNT disminuyen transitoria y reversiblemente los factores de coagulación, se debe administrar vitamina K durante el último mes de embarazo y los bebés al nacer deben recibir una dosis única de esta vitamina, para prevenir hemorragias intracraneales en las madres y hemorragias severas en los neonatos (Fernández y col, 2007).

2. Epilepsia y Función Cognitiva

Los pacientes epilépticos pueden experimentar diversos problemas cognitivos, como inteligencia reducida, déficit atencional, problemas de memoria, lenguaje y funciones ejecutivas frontales, dependiendo del lugar de la lesión cerebral (Shehata y col, 2009). Múltiples factores pueden afectar el rendimiento cognitivo en la epilepsia, incluyendo la etiología de las crisis, las lesiones cerebrales adquiridas antes del inicio de las convulsiones, el tipo de crisis, la edad de inicio de la epilepsia, la frecuencia, duración y severidad de las crisis, el daño estructural causado por lo repetitivo y prolongado de las crisis, factores hereditarios, factores psicosociales y las consecuencias que puedan tener los pacientes debido al uso de FAE y cirugías cerebrales (Park y Kwon, 2008). La estigmatización y el miedo a sufrir crisis en público puede disminuir la autoestima, provocar aislamiento social y depresión, todo esto puede afectar negativamente la función cognitiva (Park y Kwon, 2008).

Los antiepilépticos reducen la excitabilidad neuronal, mejoran la neurotransmisión inhibitoria (Park y Kwon, 2008) o alteran la sincronización de las redes neuronales para disminuir la excitabilidad neuronal excesiva asociada al desarrollo de crisis (Shehata y col, 2009). Sin embargo, la reducción excesiva de la excitabilidad neuronal puede provocar una disminución de la velocidad motora y psicomotora, además de reducir la capacidad de mantener la atención y la memoria, los cuáles son efectos comunes de los FAE bloqueadores de canales de calcio, como el ACV y de los que incrementan la actividad inhibitoria del GABA, como el FNB (Shehata y col, 2009).

La magnitud de la disfunción cognitiva causada por los FAE es generalmente pequeña en monoterapia y cuando los anticonvulsivantes se encuentran en concentraciones séricas dentro de los rangos terapéuticos (Park y Kwon, 2008). Los pacientes con problemas cognitivos existentes, con epilepsia refractaria, quienes presentan distintos tipos de epilepsia y los jóvenes, son una población de mayor riesgo debido a la influencia de efectos adversos cognitivos (Eddy y col, 2011). Por otro lado, los adultos mayores de 65

años son más susceptibles a dichos efectos debido a los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia (Park y Kwon, 2008).

Con respecto a la memoria, varios factores pueden afectarla y entre éstos se encuentran, la neuropatología subyacente, la actividad convulsiva, los medicamentos anticonvulsivantes, cirugías cerebrales previas, la edad, la genética y los factores psicosociales. Los problemas de memoria se presentan principalmente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia más común de inicio en la vida adulta, en la que las estructuras del cerebro relacionadas con la memoria, incluido el hipocampo, se ven directamente afectadas por la actividad convulsiva (Butler y Zeman, 2008).

Los efectos adversos cognitivos producidos por la CBZ se han atribuido a su mecanismo de acción y su utilización puede estar asociada a disfunción cognitiva leve, incluyendo sedación excesiva, compromiso de la atención, concentración, coordinación motora visual y lentitud psicomotora (Shehata y col, 2009). Además se ha reportado que los pacientes que utilizan CBZ presentan una fluidez verbal pobre y bajo rendimiento en habilidades aritméticas (Eddy y col, 2011).

El leve efecto en la capacidad cognitiva del ACV se ha atribuido a la modulación indirecta de este medicamento en la neurotransmisión GABAérgica (Shehata y col, 2009).

Se considera que el FNB presenta los peores efectos adversos cognitivos comparado con CBZ y ACV. Estudios indican que pacientes ingiriendo fenobarbital, en comparación con grupos controles, presentaron tiempos de movimiento más largos, disminución de la atención y velocidad de procesamiento reducida, aunque no se estableció ninguna relación con la concentración de la droga (Eddy y col, 2011). Estudios en niños con epilepsia han vinculado a este medicamento con la disminución del coeficiente intelectual; su suspensión mejora el coeficiente intelectual total (Eddy y col, 2011).

La FNT se ha relacionado con disminución de la concentración, de la memoria, de las funciones visomotoras y la velocidad mental. Los efectos a largo plazo de la FNT en la

función cognitiva son relativamente bajos y están estrictamente relacionados con algunas funciones motoras visuales (Eddy y col, 2011).

3. Epilepsia y Depresión

La depresión en pacientes con epilepsia tiene una prevalencia aproximada del 30%. En casos de epilepsia del lóbulo temporal, la frecuencia aproximada es del 20%, mientras que en crisis parciales complejas resistentes puede llegar hasta el 62% (Castaño-Monsalve, 2013).

Recientes investigaciones ponen en evidencia que la disfunción cerebral asociada a un bajo umbral para las crisis predispone a trastornos como la ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas y del sueño, y que FAE incluso pueden incrementar el riesgo de estas alteraciones (Martinez-Dominguez y col, 2013). Sin embargo, la depresión sigue siendo infradiagnosticada en personas con epilepsia (Valente y Busatto, 2012).

En 2008 la FDA emitió una advertencia en la cual se estipulaba que todos los FAE pueden incrementar el riesgo de ideación suicida, intento de suicidio y suicidio consumado (Hesdorffer y col, 2010). El suicidio constituye la mayor causa de muerte en pacientes con epilepsia. De todas las muertes de personas con epilepsia el 32,5% se deben a suicidios y el 13,5% de todos los suicidios son cometidos por epilépticos (Valente y Busatto, 2012).

La gravedad de la depresión se ha asociado con un peor control de las crisis y con fármaco resistencia de la epilepsia. La explicación podría ser que ambas patologías aumentan la excitabilidad neuronal, en las que existe una disminución en la actividad serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica y gabaérgica (Castaño-Monsalve, 2013).

Algunos antiepilépticos se han asociado con el desarrollo de depresión, como FNB, FNT y CBZ, entre otros, en cambio el ACV tiene un efecto modulador sobre el estado de ánimo. Asimismo, CBZ, FNB y FNT, al ser inductores enzimáticos, pueden disminuir los

niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos, sertralina, citalopram, bupropión y mirtazepina, por lo tanto se debe evaluar su uso conjunto (Castaño-Monsalve, 2013).

Por otra parte, también se ha asociado la sobredosis de antidepresivos con el desarrollo de crisis epilépticas, de los cuáles, los tricíclicos son los más proconvulsionantes, con una incidencia estimada de crisis de 0,4% a 1-2% a dosis terapéuticas (Castaño-Monsalve, 2013). Se considera que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), como la sertralina, son la opción más segura para tratar la depresión en epilepsia por su bajo efecto proconvulsionante, con un riesgo de crisis de alrededor del 0,1% en dosis terapéuticas. El citalopram también es una de las primeras opciones, debido a su perfil de seguridad y las pocas interacciones con antiepilépticos (Castaño-Monsalve, 2013).

4. Epilepsia y Farmacogenética

Se sabe que el 20% - 30% de los pacientes epilépticos son fármaco resistentes, siendo una posible causa de la ineficacia de la terapia la presencia de polimorfismos (Saldaña-Cruz y col, 2013).

En el caso de los anticonvulsivantes, las proteínas que influyen en la resistencia a fármacos son las que generan cambios en la farmacocinética y farmacodinamia. En lo que respecta a la farmacodinamia, los polimorfismos en genes que codifican para proteínas que funcionan como receptores de fármacos antiepilépticos en el cerebro, como por ejemplo canales iónicos, pueden afectar la eficacia de la terapia disminuyendo la sensibilidad al fármaco. En relación con la farmacocinética, el polimorfismo se vincula a las proteínas que participan en el proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, especialmente las que participan en el transporte de estos a través de las membranas al momento de la absorción y en su paso a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, las proteínas más estudiadas son las que participan en el metabolismo de estos fármacos y que pertenecen a la superfamilia citocromo P450,

(Saldaña-Cruz y col, 2013). Las isoformas CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5 son las más importantes para el metabolismo de los FAE (ANEXO 6 y 7).

En el futuro se espera personalizar la terapia anticonvulsivante aplicando test farmacogenéticos o exámenes que determinen el fenotipo del paciente y que permitan aumentar la efectividad y seguridad del tratamiento (Lopes-Cendes y Guerreiro, 2011). La resistencia a FAE se podría predecir de manera temprana, lo que permitiría optimizar la elección del medicamento y contar con una terapia más individualizada (Sirven y col, 2012).

Considerando que el paciente epiléptico es complejo de tratar, el objetivo principal de este trabajo es evaluar la terapia anticonvulsivante de quienes se atienden en el Consultorio Adosado al Hospital de Quintero y de esta manera saber cómo enfocar posibles y futuras intervenciones farmacéuticas, contribuyendo a mejorar la efectividad y seguridad de la terapia farmacológica en estos pacientes.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento antiepiléptico recibido por los pacientes mayores de 15 años inscritos en el Consultorio Adosado al Hospital “Adriana Cousiño” de Quintero, con el fin de contribuir a la optimización y personalización de la terapia.

2. Objetivos Específicos

- 2.1. Detectar posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) anticonvulsivantes prescritos a los pacientes participantes en el estudio.
- 2.2. Realizar un monitoreo terapéutico de los anticonvulsivantes prescritos a cada uno de los pacientes del estudio y establecer el nivel terapéutico efectivo en forma individualizada.
- 2.3. Evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico anticonvulsivante.
- 2.4. Diseñar un formulario de registro clínico específico para pacientes epilépticos que acuden a control médico.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Consultorio Adosado al Hospital “Adriana Cousiño” de Quintero, perteneciente al Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota, entre los meses de Mayo y Noviembre de 2013. En este tiempo se incluyeron al estudio 25 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión definidos más adelante y que además firmaron el consentimiento (ANEXO 8).

El protocolo experimental de este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética para la investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso. El acta de aprobación se presenta en el ANEXO 9.

Metodología

La metodología empleada en este estudio corresponde a un diseño analítico observacional ambispectivo (retrospectivo y prospectivo a la vez) en una cohorte antes y después del seguimiento farmacoterapéutico.

Se considera analítico ya que se pretende evaluar la presunta relación causal entre un factor (el seguimiento farmacoterapéutico) y un efecto o resultado. Es también observacional, ya que el factor de estudio no es controlado por los investigadores, sino que éstos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos. La característica ambispectiva se refiere a que se trata de un análisis prospectivo y retrospectivo, a la vez. Prospectivo, pues su inicio es anterior a los hechos estudiados, de forma que los datos se recogen a medida que van sucediendo y retrospectivo, porque también se obtienen datos de archivos y registros, por ejemplo, fichas clínicas de los pacientes (Argimon y Jiménez, 2004).

El estudio se plantea como un plan piloto, debido a que es la primera vez que se realiza un trabajo de esta naturaleza en el Consultorio adosado al Hospital de Quintero y que el número de pacientes atendidos en este establecimiento es bastante pequeño.

Para llevar a cabo la Atención Farmacéutica se diseñó un proceso de seguimiento farmacoterapéutico (SFT), considerando las siguientes etapas (Figura 1):

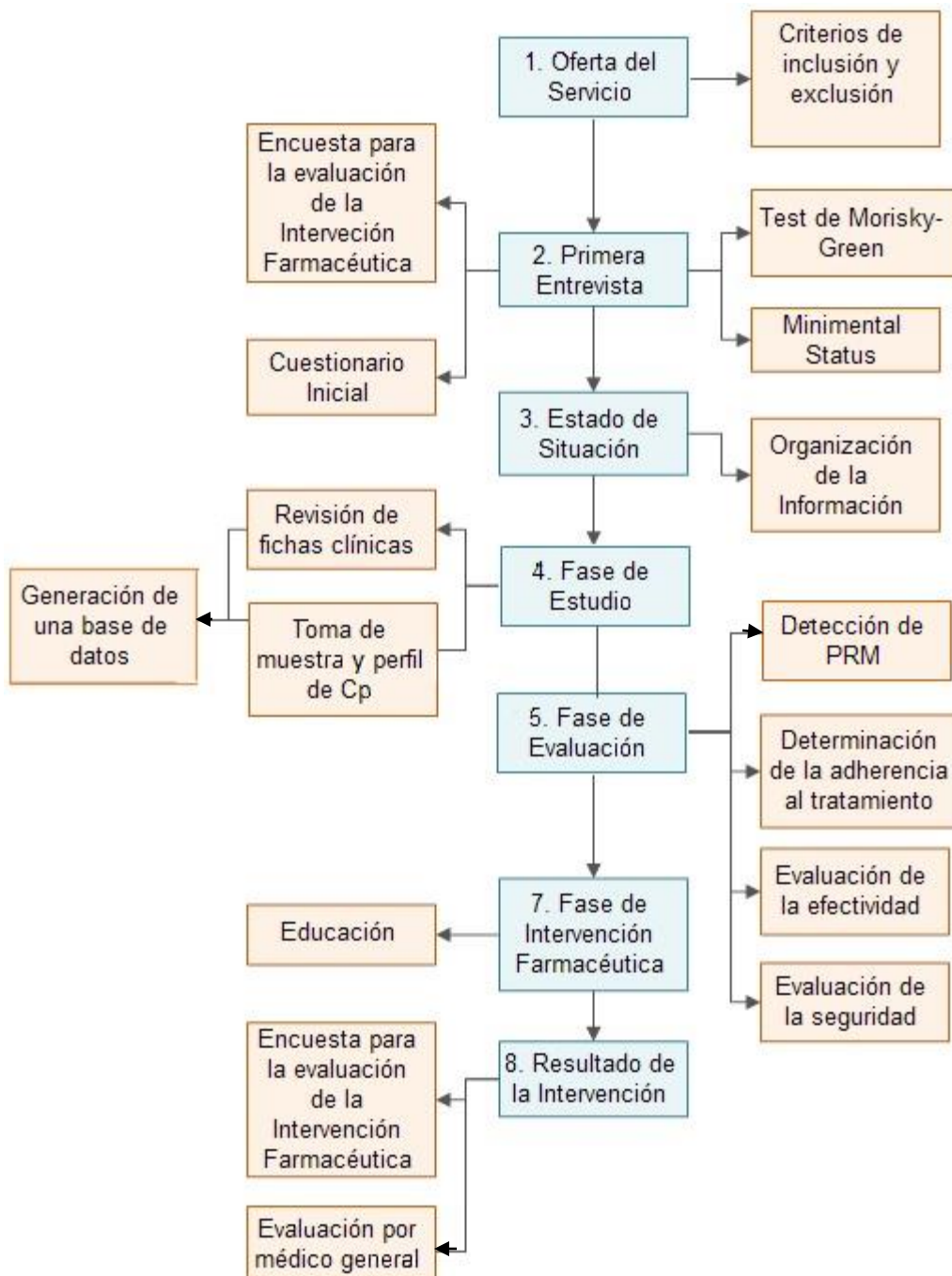


Figura 1. Proceso de seguimiento farmacoterapéutico. Adaptado de Herrera J. 2003. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier SA, Madrid. p 46

1. Oferta del Servicio

Los pacientes epilépticos, al pertenecer al programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) tienen derecho al retiro de medicamentos mensualmente en el consultorio de forma gratuita. Durante los meses de Mayo y Junio de 2013 los pacientes y/o tutores que cumplían con los criterios de inclusión fueron invitados a participar del estudio, oportunidad en que se explicó la metodología de trabajo, los beneficios para su terapia y para su salud, destacando la medición de niveles plasmáticos.

- Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión que se consideraron fueron los siguientes:

- Pacientes ambulatorios mayores de 15 años con diagnóstico de epilepsia no refractaria, que retiran medicamentos antiepilépticos en el Consultorio Adosado al Hospital “Adriana Cousiño” de Quintero.
- Pacientes o tutores que aceptan participar y hayan firmado el consentimiento informado (ANEXO 8).
- Pacientes epilépticos que utilizan fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y/o ácido valproico o sus sales, para el tratamiento de crisis convulsivas.

- Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes epilépticos menores de 15 años.
- Pacientes que utilizan los anticonvulsivantes mencionados para tratar otras patologías, distintas a la epilepsia.
- Pacientes que no aceptan participar en el estudio.

- Consentimiento Informado:

El protocolo del estudio consideró la firma de un consentimiento informado (ANEXO 8), luego de lo cual se procedió a citar al paciente y/o tutor para la primera entrevista.

2. Primera Entrevista: Primera citación

La primera entrevista permite obtener información de los medicamentos que ingiere el paciente y sus problemas de salud, en caso de presentarlos y medir el nivel de conocimiento de cada uno de ellos respecto de su enfermedad y la farmacoterapia. Además, en esta etapa se registraron los datos sociodemográficos, enfermedades familiares y hábitos (ANEXO 10).

Para evaluar la posterior intervención farmacéutica y encauzar la educación, durante la entrevista se realizó una encuesta (ANEXO 11) con el fin de conocer las falencias y el nivel de conocimiento de cada paciente con respecto a su enfermedad y su terapia.

La información considerada en la encuesta fue la siguiente:

- Educación previa acerca de la epilepsia
- Conocimiento de las complicaciones asociadas a su enfermedad
- Conocimientos de autocuidado
- Actividad Física
- Bienestar emocional
- Funcionamiento social
- Actividades sociales
- Sensación general
- Conocimiento de la terapia farmacológica
- Automedicación
- Conservación de medicamentos
- Riesgo de PRMs

- Enfermedades concomitantes y conocimiento de ellas

En esta etapa también se realizaron dos pruebas. En primer lugar, la prueba de Morisky-Green para evaluar la adherencia al tratamiento (ANEXO 12) y en segundo lugar la prueba Mini-Mental State Examination (MMS) (ANEXO 13) para crear un tipo de educación de acuerdo a la capacidad cognitiva de cada paciente.


3. Estado de Situación

El estado de situación relaciona los problemas de salud y los medicamentos del paciente a una fecha determinada. Para ello, se utilizó el recurso virtual de la página www.daderweb.es, donde se resume la situación actual del paciente y que podemos visualizar en la Figura 2 más abajo.

Estado de Situación

Fecha: _____

Hoja: / _____



Paciente: _____ Código Dáder:

Género:	Edad:	IMC:	Alergias:
---------	-------	------	-----------

Problemas de Salud				Medicamentos			
Inicio	Problema de salud	Controlado	Preocupa	Desde	Medicamento (principio activo)	Pauta	
						Prescrita	Usada

Figura 2. Modelo de Estado de Situación. Adaptado de: Sabater D., Silva M., Faus M. 2007. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ra ed. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada, p 44.

4. Fase de Estudio

En esta fase se procedió principalmente al estudio de la epilepsia y los medicamentos entregados en este consultorio para su tratamiento. Además se recurrió a la información contenida en las fichas clínicas de cada paciente, incluyendo los exámenes anteriores y los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes.

Revisión de Fichas Clínicas:

Con la firma del consentimiento informado se tuvo acceso a la ficha clínica de cada paciente incluido en el estudio.

Mediante la revisión de fichas clínicas se pudo conocer el caso de cada paciente, antecedentes médicos y farmacológicos. A partir de esta información se creó una base de datos farmacológicos y de laboratorio en el programa Microsoft Excel, que contenía la siguiente información:

- Nombre del paciente abreviado en siglas
- Número de ficha clínica
- Edad
- Sexo
- Peso
- Fecha de su última crisis
- Tipo de anticonvulsivante que utiliza, ya sea en monoterapia o politerapia
- Miligramos totales de anticonvulsivante que consume por día
- Miligramos de anticonvulsivante por kilo de peso
- Niveles plasmáticos realizados en años previos a 2013, si existieren
- Nivel plasmático realizado el año 2013 por el Hospital de Quintero
- Número de crisis en los últimos 12 meses
- Fármacos concomitantes distintos a anticonvulsivantes
- Interacciones potenciales

Los datos obtenidos fueron registrados de forma encriptada para mantener la privacidad y confidencialidad.

De la revisión de fichas clínicas se identificaron los datos más relevantes a registrar para un paciente epiléptico al momento de la consulta con el médico y se diseñó una nueva ficha clínica (ANEXO 14).

Toma de muestra y perfil de concentraciones plasmáticas:

Para realizar el perfil de concentraciones plasmáticas de ACV, FNB, CBZ y FNT a cada paciente se le tomó una muestra de sangre, durante los meses de Julio y Agosto de 2013, según criterios y condiciones establecidas por el laboratorio clínico del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar (ANEXO 15), lugar al cuál se remitieron las muestras para ser analizadas. Las muestras fueron extraídas por personal técnico paramédico del Hospital de Quintero, bajo protocolos validados por el establecimiento.

La muestra para la medición de los niveles plasmáticos de anticonvulsivantes fue extraída antes de la primera dosis de la mañana y en ayuna, además de ello, se tomó otra muestra para realizar el perfil hepático de cada paciente. Con los resultados de este último examen se evaluó la seguridad del tratamiento.

Se efectuó un registro de estos datos en una Hoja de Monitorización de Farmacocinética Clínica (ANEXO 16), tomando como referencia la hoja de recogida de datos expuesta por Jiménez y col (1997) en el Manual de Procedimientos para Farmacocinética Clínica.

Las concentraciones plasmáticas (Cp) de cada paciente, los niveles de enzimas hepáticas y los niveles de referencia para ambos casos, fueron registrados en una base de datos creada en el programa Microsoft Excel.

5. Fase de Evaluación

Detección de PRM:

Para la identificación de los problemas relacionados con medicamentos se analizó el estado de situación y se realizó una “Ficha sistemática de identificación de PRM de acuerdo al consenso de Granada de 1998” (ANEXO 17).

A partir de la identificación de los PRM se aplicó una “Ficha de intervenciones farmacéuticas” (ANEXO 18). Posteriormente, durante la fase de intervención farmacéutica, se preparó una educación personalizada a cada paciente.

Determinación de la adherencia al tratamiento y estrategias para mejorarla:

La evaluación de la adherencia al tratamiento fue determinada de acuerdo a métodos directos y métodos indirectos:

- Métodos indirectos

Dentro de los métodos indirectos se consideró:

- Test de Morisky-Green
- Entrevista
- Encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica
- Cuestionario inicial

- Métodos directos:

El método directo considerado fue la medición de niveles plasmáticos de medicamentos anticonvulsivantes

Luego de comparar los resultados de datos directos e indirectos se determinó la adherencia al tratamiento farmacológico. En esta etapa, se aplicó las siguientes estrategias:

- a. Entrega de un horario de ingesta de medicamentos para pegar en lugar visible del hogar (ANEXO 19).
- b. Creación y confección de un horario de ingesta de medicamentos más un calendario de crisis para adherirlo en el carnet de crónico del hospital (ANEXO 20).
- c. Recomendar y educar de forma verbal acerca del uso de un pastillero.
- d. Educación acerca de la epilepsia y el uso de los medicamentos anticonvulsivantes (especificado en la sección 6: “Intervención Farmacéutica”)

Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento:

Para evaluar la efectividad del tratamiento anticonvulsivante se relacionó el nivel plasmático obtenido versus el número de crisis durante los últimos 12 meses (desde septiembre de 2012 hasta septiembre de 2013).

El criterio de considerar un año como tiempo mínimo sin crisis fue establecido por estudios epidemiológicos. En ellos se establece que si el paciente padece menos de una crisis por año el tratamiento anticonvulsivante es exitoso (Carrizosa y Cornejo, 2004).

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo mediante la revisión del perfil hepático y la detección de los PRM 5 y 6 según los resultados obtenidos en la ficha sistemática de detección de PRM mencionada anteriormente.

6. Fase de Intervención Farmacéutica: Segunda citación

Para la selección del tipo de educación se utilizaron los resultados del MMS, dónde los pacientes con un Mini-Mental < 24 puntos recibieron una educación basada en fotografías e imágenes explicativas y los pacientes con un Mini-Mental > 24 participaron de una charla con diapositivas.

Durante una segunda citación, se preguntó al paciente si había presentado nuevas crisis o algún otro evento relevante como el cambio en la terapia por parte del

especialista. Terminada la etapa de conversación se realizó la sesión educativa (ANEXO 21).

7. Resultado de la Intervención Farmacéutica: Tercera citación

Evaluación de la Intervención Farmacéutica:

Para evaluar la intervención farmacéutica se diseñó una encuesta aplicada durante la primera entrevista y en una tercera entrevista y final.

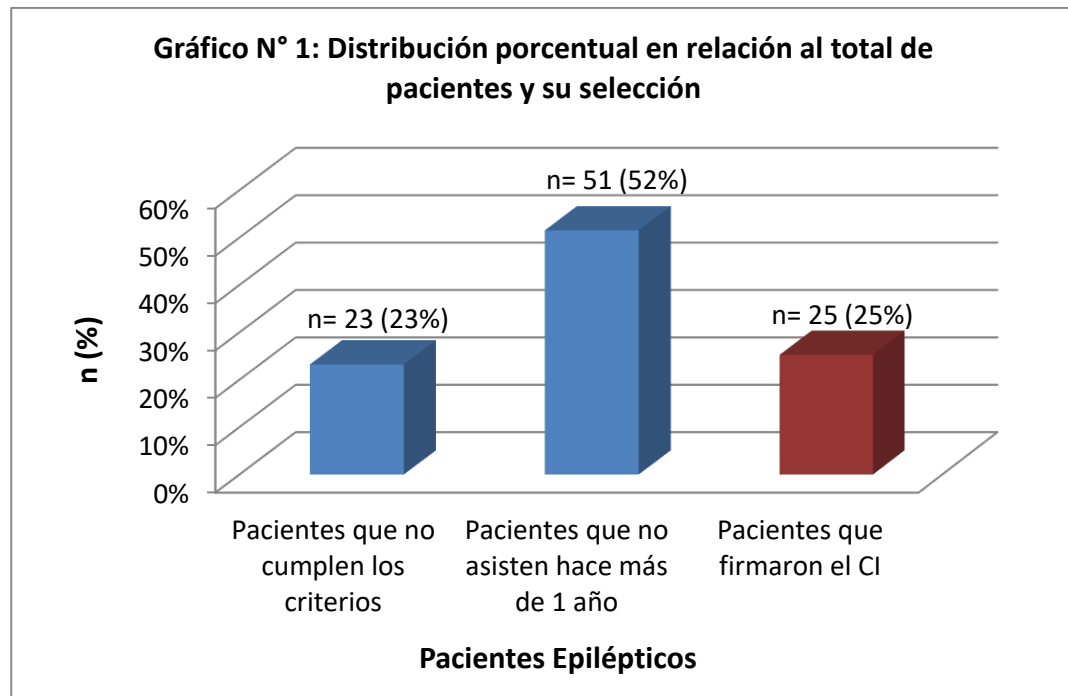
Finalmente, con todos los resultados obtenidos, se realizó un informe dirigido al médico encargado del programa de epilepsia del hospital de Quintero, para que según su criterio se realizara un cambio en la terapia en los casos que fuese necesario.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

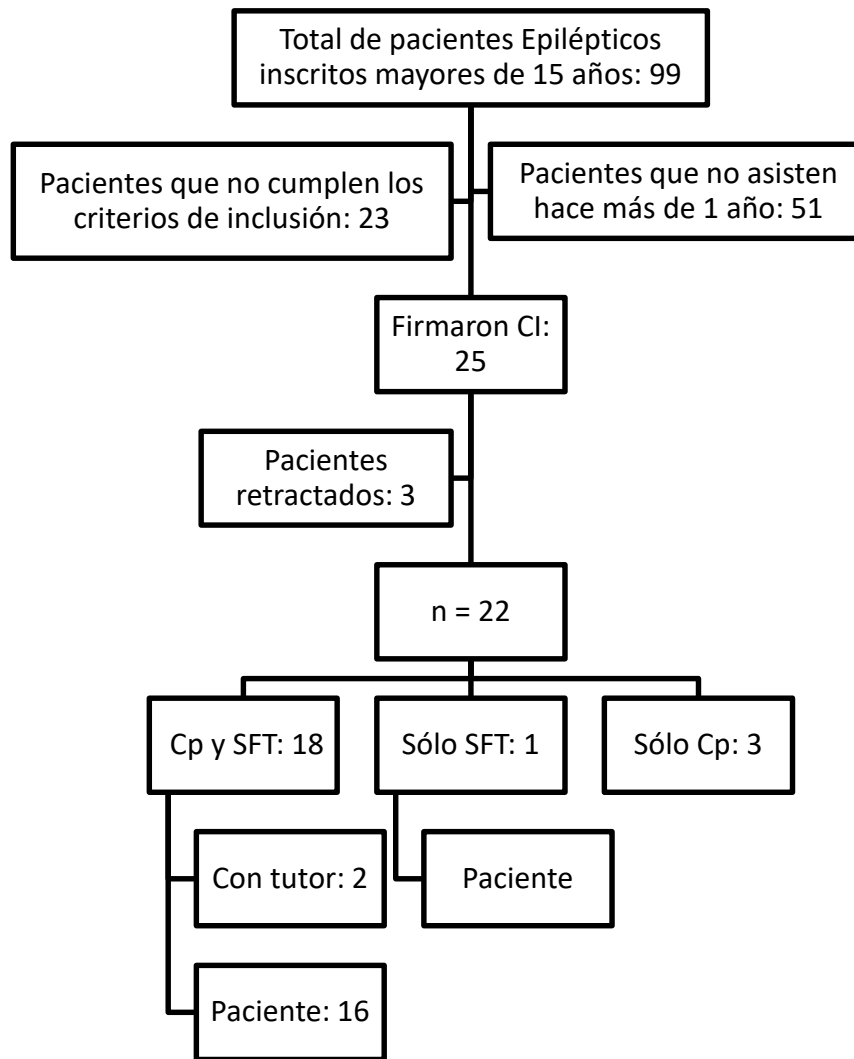
En esta sección se presentan los resultados obtenidos con sus respectivas discusiones con el fin de facilitar la lectura del presente trabajo.

1. Manejo de los pacientes incluidos en el estudio y caracterización de la muestra

De un total de 99 (100%) pacientes epilépticos mayores de 15 años inscritos en el Consultorio de Quintero, sólo 25 (25%) firmaron el consentimiento informado, de éstos, 1 fue excluido y 2 se retractaron de participar debido a que adujeron limitaciones de tiempo para asistir a las entrevistas o a la toma de muestra de sangre. Los 74 (75%) pacientes restantes fueron excluidos ya sea porque no cumplían con los criterios de inclusión o porque no retiraban medicamentos hace más de un año o simplemente, porque decidieron no participar (Gráfico N°1).

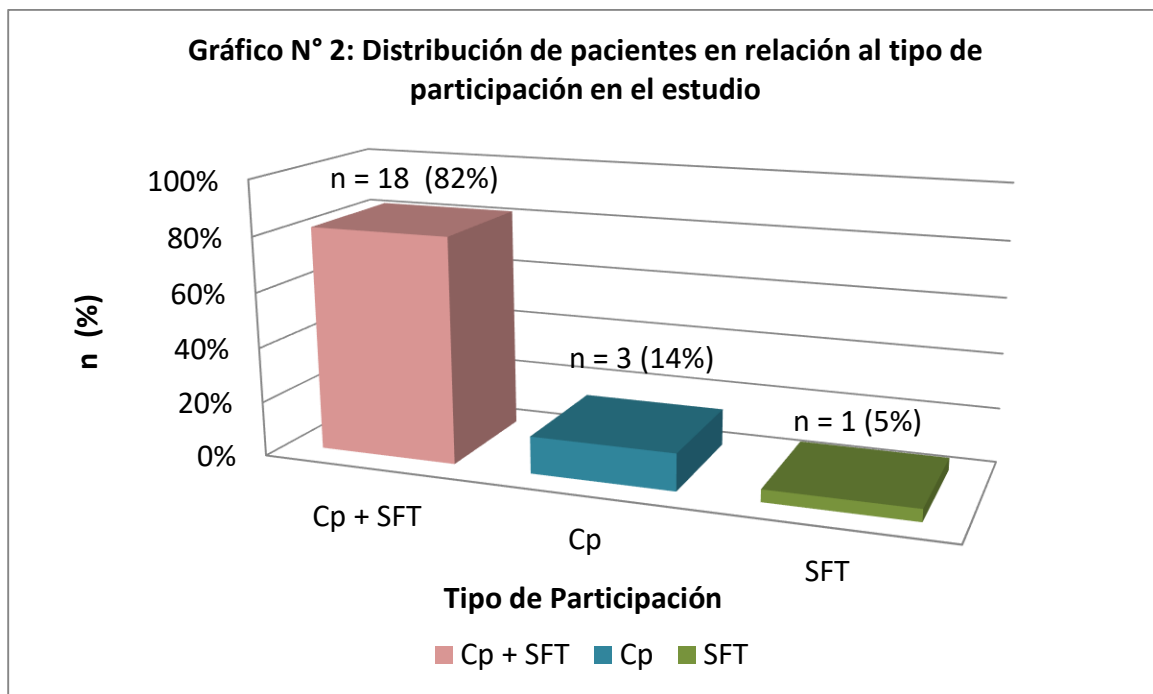


Finalmente, participaron en el estudio 22 pacientes (Figura 3), de los cuales 18 (82%) asistió a la toma de muestra y a las actividades que formaron parte del SFT, 3 (14%) pacientes asistieron sólo a la toma de muestra y 1 (5%) participó de las entrevistas y actividades de educación (Gráfico N°2).



CI: Consentimiento Informado, Cp: Concentración Plasmática, SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

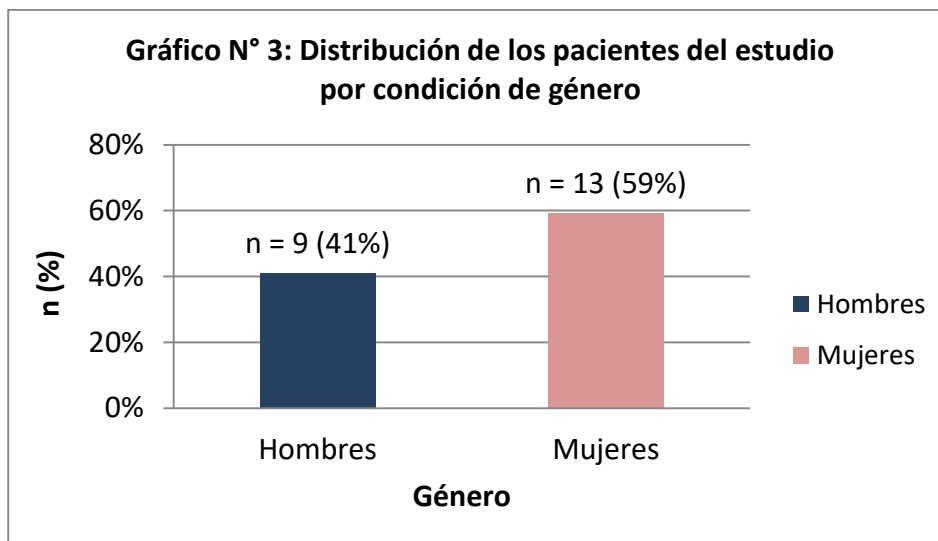
Figura 3. Manejo de los pacientes incluidos en el estudio.



Cp: Concentración plasmática, SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

En el caso de 2 de los pacientes considerados en el grupo que participó en las actividades relacionadas con el SFT y en la toma de muestra presentaban retraso mental grave (Tabla 1), en el caso del SFT fueron representados por sus tutores.

Es importante destacar que el rango etario de los pacientes fluctúa entre los 21 y 81 años y, del total de pacientes que finalmente participaron del estudio, 9 (41%) son hombres y 13 (59%) mujeres (Gráfico N°3), una de las cuales se encontraba embarazada. Ésta última paciente, sólo participó del SFT (Figura 3).



La siguiente tabla, representa la caracterización de la muestra según principales condiciones fisiológicas y fisiopatológicas que presentan los pacientes incluidos en el estudio.

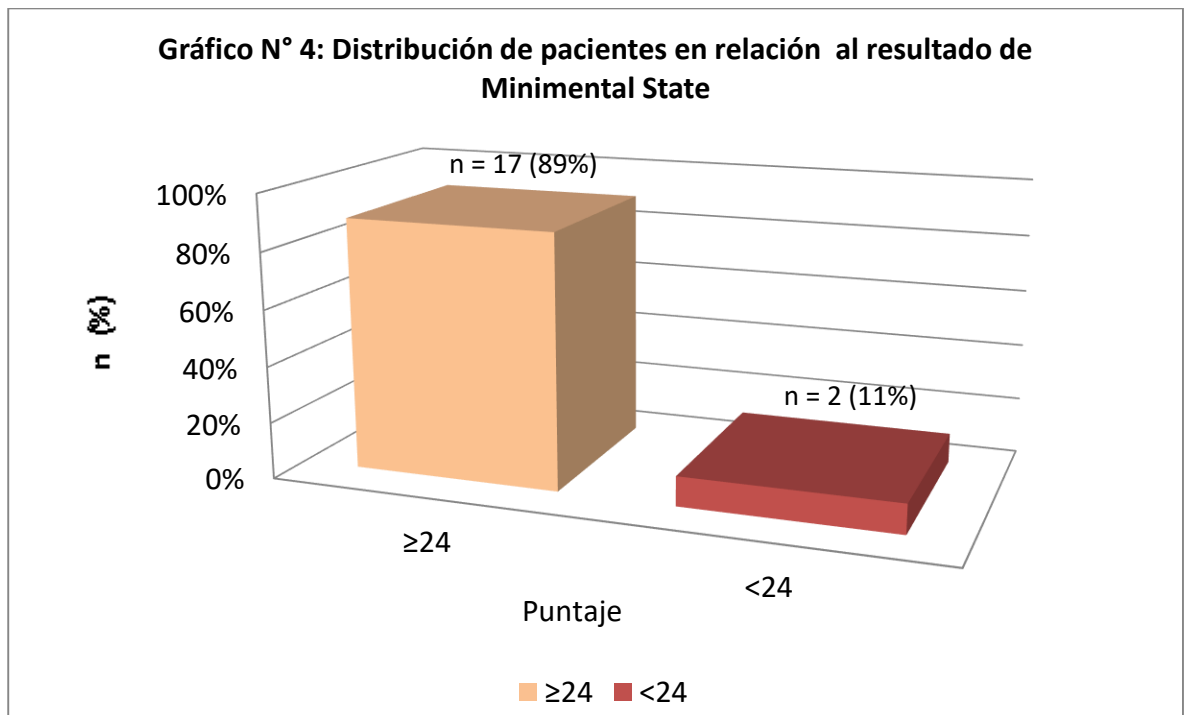
Tabla 1. Condiciones fisiológicas y/o patológicas de los pacientes de la muestra

Condiciones (*)	n	%
Embarazo	1	5%
Retraso mental grave	2	9%
Retraso mental leve	1	5%
Síndrome de Asperger	1	5%
Depresión	2	9%
Crisis de pánico	2	9%
Estrés	1	5%
Ninguna condición	12	55%
TOTAL	22	100%

(*)Información obtenida de las fichas clínicas.

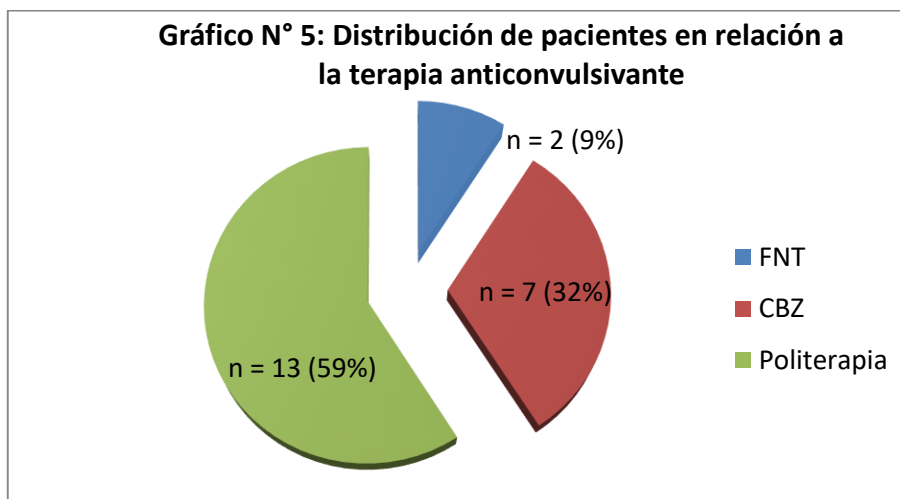
Cabe destacar que muchos de los pacientes presentan más de una de las condiciones indicadas en la tabla.

Los pacientes con retraso mental grave no respondieron el Minimal State (MMS), sino sus tutores, los mismos que participaron del SFT, con excepción del paciente que presentaba retraso mental leve y el paciente con Síndrome de Asperger, los que tomaron parte de todas las entrevistas y sesiones educativas. Por lo tanto, el MMS se realizó a 19 personas correspondientes a los pacientes que participaron del SFT. De éstos, 17 fueron los propios pacientes epilépticos y 2 sus tutores. Los puntajes obtenidos se presentan en el Gráfico N°4. Como resultado, se desprende que 17 pacientes (89%) obtuvieron resultados sobre los 24 puntos, lo que permitió llevar a cabo educación a base de diapositivas. El resto de los pacientes (11%) recibieron una educación basada en imágenes explicativas.



2. Tratamiento

El Gráfico N° 5 representa la frecuencia de la mono y politerapia anticonvulsivante. En esta muestra de 22 pacientes, 9 (41%) utilizan monoterapia y 13 (59%) politerapia. Se observa también, que ninguno se encuentra en tratamiento únicamente con FNB ni tampoco con ACV.



En la Tabla 2 se presenta el desglose de las terapias recibidas por los pacientes del estudio.

Tabla 2. Frecuencia de las distintas terapias anticonvulsivantes recibidas por los pacientes

Tratamiento	n	%
CBZ	7	32%
FNT	2	9%
FNB + FNT	2	9%
FNB + CBZ	2	9%
FNB + ACV	1	5%
CBZ + ACV	2	9%
CBZ + ALZ	1	5%
CBZ + LMT	1	5%
ACV + LMT + CLNZ	1	5%
FNT + FNB + DZP	1	5%
ACV + LMT +LZP	1	5%
CBZ + FNB + PMD + CLNZ + LMT	1	5%

CBZ: Carbamazepina, FNT: Fenitoína, FNB: Fenobarbital, ACV: Ácido Valproico, ALZ: Alprazolam, LMT: Lamotrigina, CLNZ: Clonazepam, DZP: Diazepam, LZP: Lorazepam.

Para efectos del estudio, se analizó sólo los FAE de primera línea disponibles en el consultorio (ACV, CBZ, FNT, FNB) a los cuales se les midió la Cp, no se analizó las benzodiazepinas ni FAE de nueva generación. De acuerdo a lo señalado, el fármaco más utilizado es CBZ con una frecuencia de uso de 32%, seguido por FNT (9%). La politerapia con medicamentos de primera línea es la más frecuente, siendo las combinaciones FNB + FNT (9%), FNB + CBZ (9%) y CBZ + ACV (9%) las más utilizadas (Tabla 2). Es importante destacar que los pacientes en tratamiento con medicamentos de primera línea (CBZ, FNT, FNB y ACV) comenzaron su terapia hace más de 1 año y en algunos casos, desde el diagnóstico de la enfermedad muchos años antes, por lo tanto, es posible asumir que el tratamiento es efectivo, aunque no aplicable a todos. Este punto es discutido en la sección “Evaluación de la efectividad del tratamiento” (pág. 68).

En Chile, y según la Guía Clínica para la Epilepsia en el Adulto (2009), los pacientes deben comenzar el tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico. Si esto fracasa, se debe intentar un segundo fármaco de segunda línea o fármacos denominados noveles, en

forma gradual hasta alcanzar la eficacia terapéutica. Cuando no se ha logrado un control adecuado de las crisis en monoterapia se debe asociar el ACV con CBZ o FNT, o viceversa (MINSAL, 2009). Actualmente, la tendencia va dirigida a la utilización de monoterapia, ya que así disminuye el riesgo de toxicidad, las reacciones adversas y mejora la tolerabilidad. Además no se puede considerar que la asociación de los FAE sea beneficiosa por definición (Armijo y Herranz, 2007a).

Con respecto a la terapia con más de tres anticonvulsivantes, se considera que el beneficio conseguido es muy limitado y muy difícil de demostrar (Armijo y Herranz, 2007b). En el caso de los pacientes de esta muestra, los resultados son variados (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre la terapia con más de tres FAE y la compensación de la enfermedad por paciente

Paciente	Politerapia	Compensado
MPR	ACV + LMT + CLNZ	NO
AOR	FNT + DZP + FNB	SI
SAP	ACV + LMT + LZP	SI
DVO(*)	CBZ + FNB + PMD + CLNZ + LMT	NO

(*) Este caso es analizado en profundidad en la sección "Evaluación de la adherencia al tratamiento" (pág. 64)

La falta de información en la ficha clínica impide realizar un análisis del tipo de epilepsia de cada paciente versus el tipo de FAE más adecuado según el mecanismo de acción. Teóricamente se prefiere la asociación con distinto mecanismo de acción y distinto perfil de toxicidad, evitando las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (Armijo y Herranz, 2007b). Según esto, la asociación de ACV + LMT (pacientes MPR y SAP) se considera beneficiosa en crisis de ausencia, mioclonías y crisis parciales debido a los mecanismos múltiples de ambos fármacos, aumentando de esta forma la eficacia de la terapia, pero también es posible que se exacerben reacciones adversas como los exantemas y el temblor, además del posible aumento de los niveles de LMT por parte del ACV. La asociación de FNT + FNB (paciente AOR) se considera beneficiosa/perjudicial ya que pese a los mecanismos diferentes, el FNB es inductor enzimático, por lo que suele

aumentar más la toxicidad que la eficacia. El uso de benzodiazepinas se debe restringir ya que presentan síndrome de abstinencia y asociados a fenobarbital, que también produce este síndrome, pueden generar reacciones adversas cognitivas aditivas en los pacientes (Armijo y Herranz, 2007b).

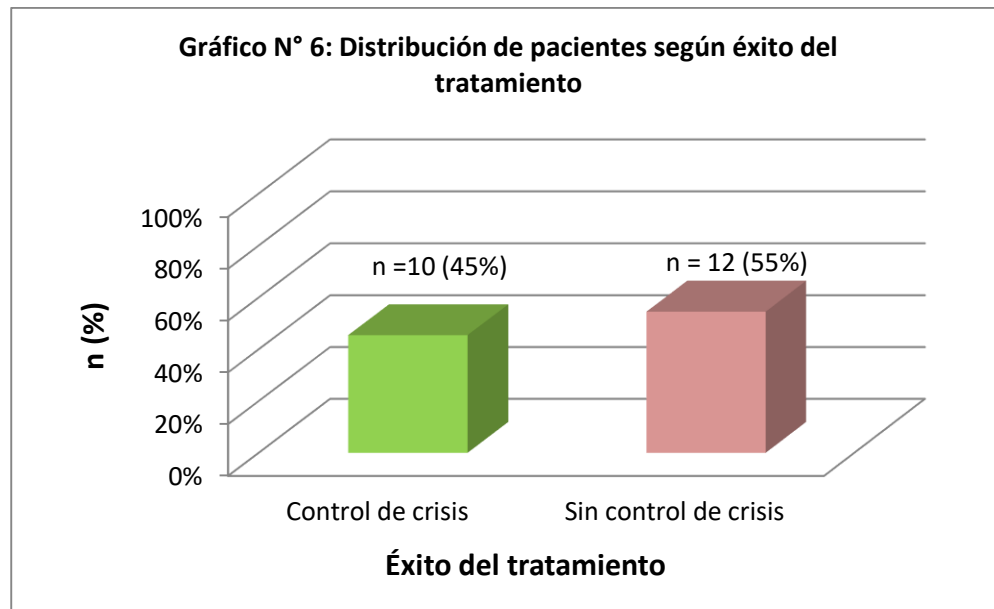
3. Control de la epilepsia

Como se ha descrito con anterioridad, se considera que el tratamiento antiepiléptico es exitoso si el paciente presenta menos de una crisis por año. En este estudio, los antecedentes fueron aportados por los mismos pacientes o sus tutores, o en su defecto, obtenidos de las fichas clínicas (Tabla 4).

Tabla 4. Número de crisis por año por paciente según antecedentes de pacientes, tutores o fichas clínicas (n=22)

Paciente	Número de crisis en 1 año (septiembre 2012 a septiembre 2013)
MBC	>5
DVO	>20
HGA	0
SAP	0
JPN	0
NBA	>10
SGS	4
AOR	0
JFS	1
MOP	0
MRR	0
MFF	1
BFO	>20
GLS	1
RVM	1
CRL	0
FGV	0
AFF	0
VTR	2
MPR	>12
JIP	0
UOA	>20

Es posible observar que 10 de los pacientes (45%) no presentan crisis hace más de 1 año, por lo tanto es posible inferir que su tratamiento está siendo exitoso. Sin embargo, los 12 pacientes restantes (55%) aún presentan crisis, al punto que durante la entrevista no pudieron recordar la cantidad exacta (Gráfico N°6). Por lo tanto, se requiere un análisis en profundidad de las posibles causas de este mal manejo del tratamiento.



4. Cuestionario inicial

El objetivo de este cuestionario fue obtener información del entorno social, el estado de salud actual y cómo los pacientes administran sus medicamentos.

A partir de las respuestas y la encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica, fue posible diseñar un programa personalizado de educación para cada paciente, fortaleciendo los puntos en donde sus conocimientos eran más deficientes.

A continuación se presentan los resultados y discusión acerca del cuestionario inicial realizado a los 19 pacientes que participaron del seguimiento farmacoterapéutico, se excluyen los 3 pacientes de la muestra que sólo se realizaron la toma de muestra.

Datos Socio demográficos:

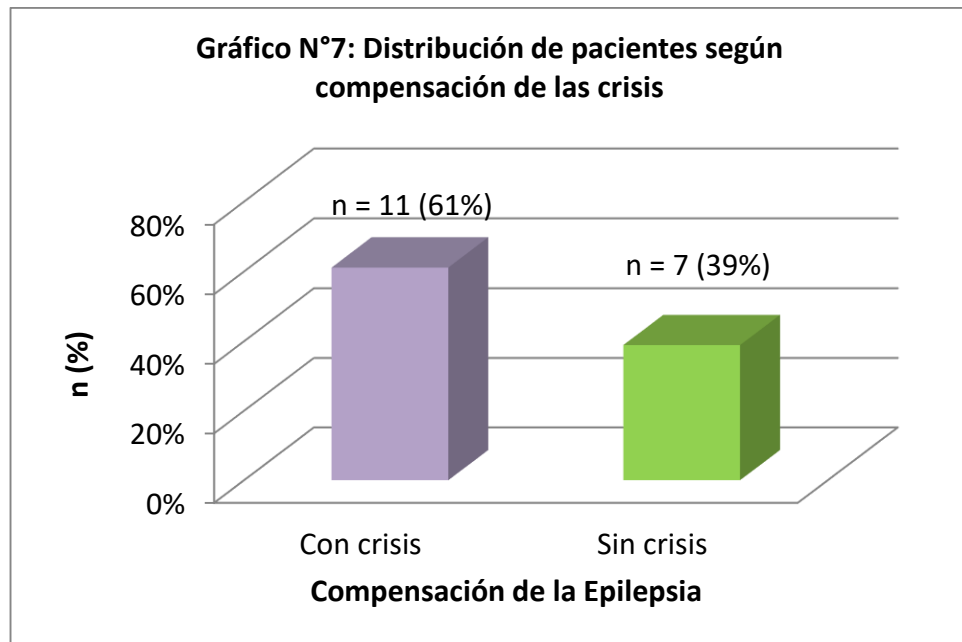
1) ¿Con quién vive? En la muestra, 18 de los 19 pacientes entrevistados vive acompañado (95%), y 1 vive solo (5%).

La mayoría de los pacientes recibe apoyo familiar y/o social, lo que otorga contención desde el punto de vista afectivo, y teóricamente le ayuda tener una visión más positiva de la enfermedad al sentirse más apoyado.

Se considera que a medida que la familia esté informada de la realidad de la enfermedad y se hable del tema con naturalidad dentro del núcleo familiar, se evita el temor y la estigmatización del paciente, constituyendo una red sólida de apoyo social que sin duda ayudará al paciente a perder la vergüenza, aceptarse a sí mismo y mejorar la calidad de vida no sólo del propio paciente sino también de quienes lo rodean (Alarcón A., 2004).

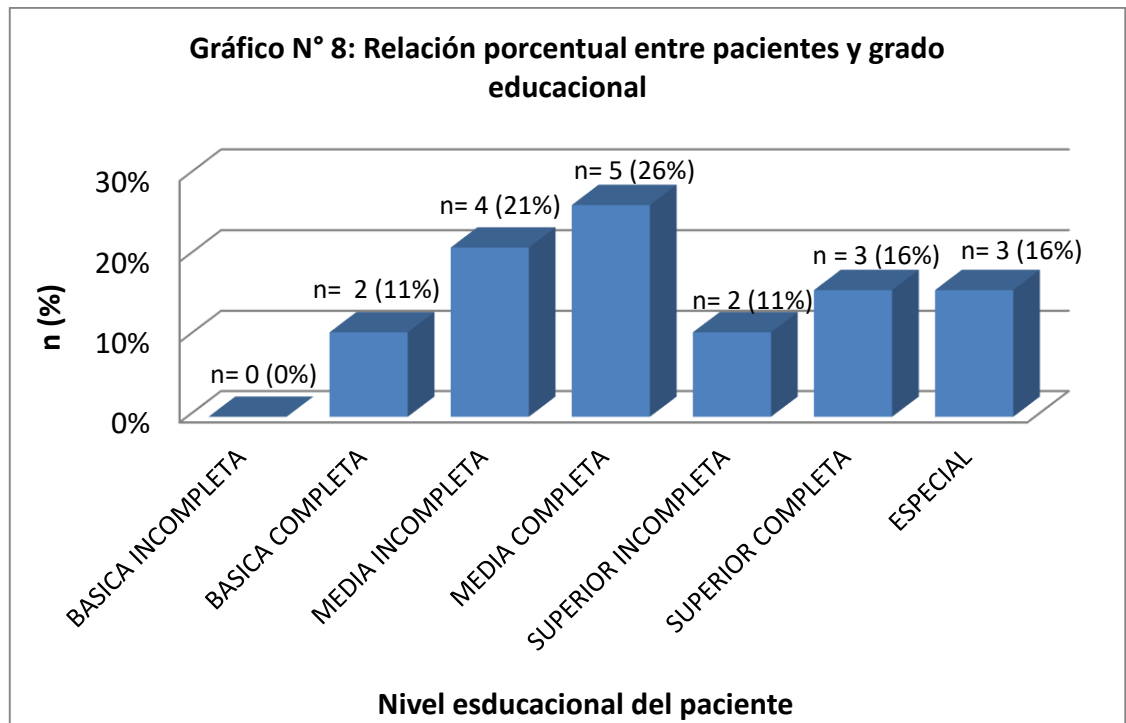
El único paciente que vive solo (sexo femenino, mayor de 65 años, presenta rasgos de depresión no tratada y además, artrosis) no ha desarrollado crisis desde hace más de 3 años. Es necesario destacar que en este caso, las crisis fueron desencadenadas por la pérdida de un ser querido.

Si bien la mayor parte de los pacientes recibe apoyo de familiares y amigos, y es un factor de contención y de adherencia a la terapia, esto no influye en el control de la epilepsia, ya que 11 de los pacientes (61%) que viven acompañados (n = 18) han presentado crisis durante septiembre de 2012 y septiembre de 2013 (Gráfico N°7).



2) Escolaridad:

Con respecto a la escolaridad, 3 (16%) pacientes refieren haber asistido a escuelas especiales, 2 (11%) tienen enseñanza básica completa, 5 (26%) tienen enseñanza media completa y 3 (16%) poseen estudios superiores (Gráfico N°8).



Es posible observar que la mayoría de los pacientes pueden llevar a cabo una vida normal desde el punto de vista educativo (Tabla 5). Tres de los pacientes con retraso mental asisten o asistieron, a escuelas especiales dentro de la ciudad de Quintero, como por ejemplo la escuela especial Ann Sullivan. El cuarto paciente con retraso mental, pese a su condición, asistió a una escuela regular y cursó hasta segundo año de enseñanza media.

Tabla 5. Compensación de la enfermedad según escolaridad

Nivel educativo	Compensados n (%)	Descompensados n (%)
Enseñanza básica completa	0 (0%)	2 (11%)
Enseñanza media incompleta	3 (16%)	1 (5%)
Enseñanza media completa	1 (5%)	4 (21%)
Enseñanza superior incompleta	1 (5%)	1 (5%)
Enseñanza superior completa	2 (11%)	1 (5%)
Especial	2 (11%)	1 (5%)
Total	9 (47%)	10 (53%)

De acuerdo a la Tabla 5, como era de esperar, el nivel de escolaridad no necesariamente se relaciona de forma directa con el grado de compensación de la enfermedad. En el caso de los pacientes con educación especial, son sus tutores quienes en su mayoría están a cargo de la farmacoterapia, por lo tanto esto puede influir en la adherencia al tratamiento y que finalmente esto lleve a la compensación de la enfermedad. El análisis y la relación de la escolaridad versus la adherencia al tratamiento se describe en la sección “Evaluación de la adherencia al tratamiento” (pág. 64).

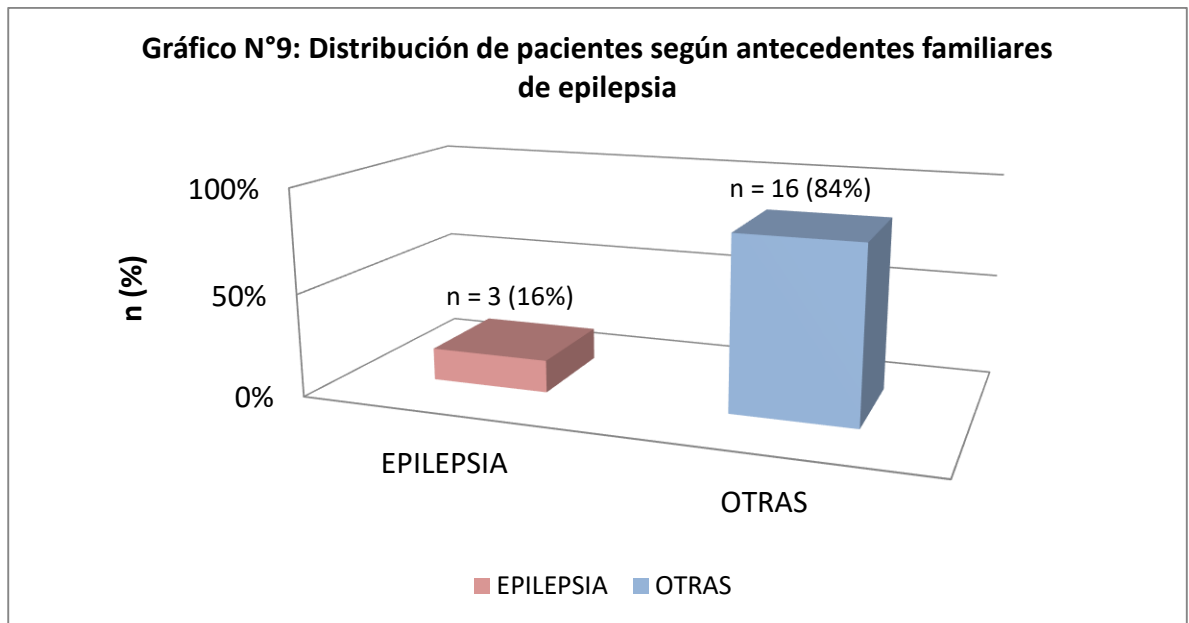
Enfermedades familiares:

3) ¿Usted posee algún familiar directo con enfermedad crónica?

Las enfermedades familiares de los pacientes son las siguientes (se consideran como familiares directos a padre, madre, hermanos e hijos):

- Diabetes Mellitus tipo 2
- Hipertensión Arterial
- Esquizofrenia
- Artritis
- Artrosis
- Hipotiroidismo
- Epilepsia
- Cáncer
- Depresión
- Asma
- Trastorno Bipolar
- Alzheimer

De los 19 pacientes entrevistados sólo 3 (3%) poseen antecedentes familiares de epilepsia (Gráfico N°9).



Se considera que un 40% de las epilepsias son de origen genético (Alonso-Cerezo y col, 2011) y según un estudio realizado por Jiménez y col (1991) los niños de padres con epilepsia tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad hasta 7,6 veces mayor que los niños cuyos padres no tienen epilepsia. Como en todas las enfermedades con un componente hereditario, las epilepsias tienen una genética compleja determinada por múltiples genes en las que actúa un componente ambiental (Alonso-Cerezo y col, 2011).

En el caso de los 3 pacientes con antecedentes de epilepsia, MBC tuvo padre, madre e hija (todos fallecidos en la actualidad) epilépticos, el paciente SGS tiene una hermana y un primo epilépticos y el paciente DVO tuvo una abuela con esta enfermedad. El primer caso claramente tiene un factor genético predominante, ya que ambos progenitores son portadores de genes que determinan el desarrollo de la epilepsia. En los dos últimos casos se debería realizar un análisis más detallado que ayude a identificar los genes causantes.

4) ¿Usted o alguno de sus familiares directos presenta alergia a algún tipo de medicamento o alimento?

4 de los pacientes (21%) o familiares presentaban antecedentes de alergia a medicamentos (Tabla 6), pero, ninguno a los indicados como antiepilépticos.

Tabla 6. Frecuencia de alergias a medicamentos

Medicamento	n
Cloroquina	1
Eritromicina	1
Dipirona, ibuprofeno, enalapril, nitrendipino	1
Penicilina	1

En neurología, los fármacos antiepilépticos se asocian a 10 - 15% de casos de reacciones adversas, la mayoría producto de fenómenos alérgicos (Juri y Valero, 1999). La farmacogenética y la inmunosupresión se describen como posibles causas de la hipersensibilidad a los FAE (Błaszczuk y col, 2013). Las reacciones adversas más comunes de cada anticonvulsivante se describen en el ANEXO 2.

Hábitos:

5) Fumador/a:

Sólo 1 paciente (5%) reconoce ser fumador y 8 (37%) reconocen haber dejado este hábito.

El tabaco es una fuente de interacciones medicamentosas. Por un lado, la nicotina genera interacciones de tipo farmacodinámicas, mientras que los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el humo del cigarrillo, generan interacciones farmacocinéticas al inducir las isoformas de citocromos CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1 (Gaudoneix-Taieb M y col, 2001).

En este estudio, y de acuerdo con lo indicado en las tablas 2 y 3, no existiría interacción entre los fármacos antiepilépticos y el cigarrillo.

6) ¿Realiza algún tipo de actividad física? Por ejemplo, caminar o subir escaleras por 30 min tres veces a la semana, etc.

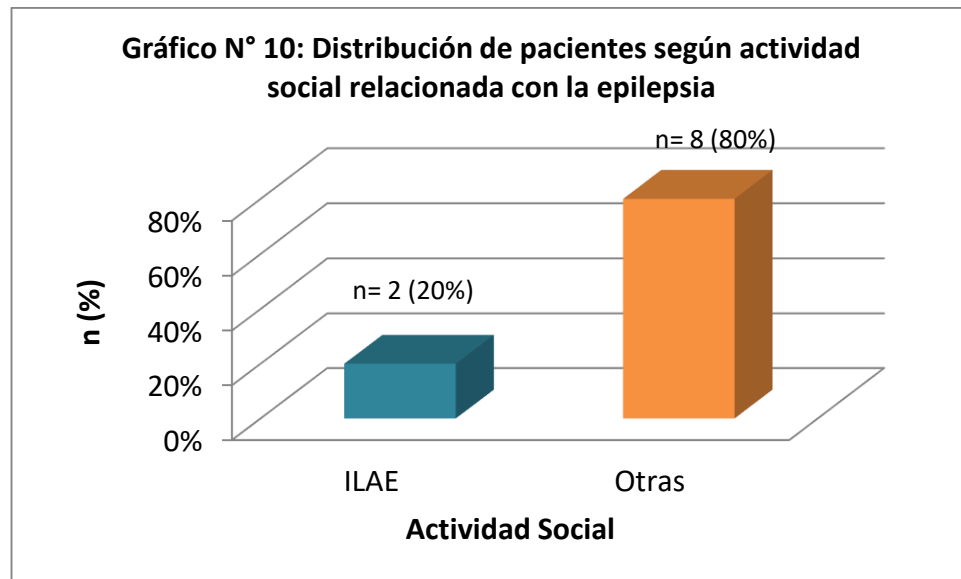
De los 19 pacientes que realizaron el SFT, 10 (53%) realizan actividad física y 9 (47%) admiten ser sedentarios. En este estudio, se consideró como actividad física desde caminar a lo menos 30 minutos diarios y subir escaleras a menudo, hasta realizar de forma sistemática algún deporte.

La actividad física tiene efectos positivos en la epilepsia, ya que reduce la frecuencia de las crisis y mejora la salud cardiovascular y psicológica de estos pacientes. Se ha descrito también, que el ejercicio eleva el umbral de convulsiones y puede conferir un efecto protector en los pacientes epilépticos (Arida y col, 2009). Los ejercicios más recomendados para estos pacientes son los que combinan la actividad física con la relajación, como por ejemplo el yoga, sobretodo en casos en que los pacientes sufren de descompensaciones debido al mal manejo de las emociones y el estrés (Saxena y Nadkarni, 2011).

De los 10 pacientes que realizan actividad física la mitad está compensada, por lo tanto, si bien no se puede asociar la actividad física con la compensación de la enfermedad de manera directa, si se podría esperar que estos 10 pacientes tengan una mejor calidad de vida que los pacientes sedentarios.

7) ¿Usted pertenece o asiste a algún tipo de club o asociación?

Con respecto a las actividades sociales, del total de pacientes, sólo 10 (53%) reconocen pertenecer a algún club o asociación, de éstos 3 asisten a sesiones programadas por la Liga Internacional contra la Epilepsia de Valparaíso (Gráfico N°10). Para esta pregunta se consideró como actividad social cualquier tipo de reunión con personas externas a la familia y que genere algún tipo de distracción.



La epilepsia y especialmente la frecuencia de las crisis, condicionan limitaciones psicológicas y sociales, responsables del deterioro de la calidad de vida de los pacientes y que en la clínica suelen pasar desapercibidas (Herranz, 1999). Según Herranz y col (1999), la adaptación social de las personas con epilepsia es normal en el 46% cuando tienen crisis diarias, en el 67% con crisis mensuales y en el 83% con crisis anuales; así como en el 87% en pacientes con inteligencia normal, en el 25% con retraso mental moderado y en el 5% con retraso mental severo.

En el caso de los pacientes incluidos en este estudio, 10 de ellos (53%) pertenecen o participan de actividades sociales, pero aún así, más de la mitad de ellos (56%) aún presentan crisis, mientras que la mitad de los pacientes que no asisten a ninguna actividad social presenta por lo menos una crisis al año.

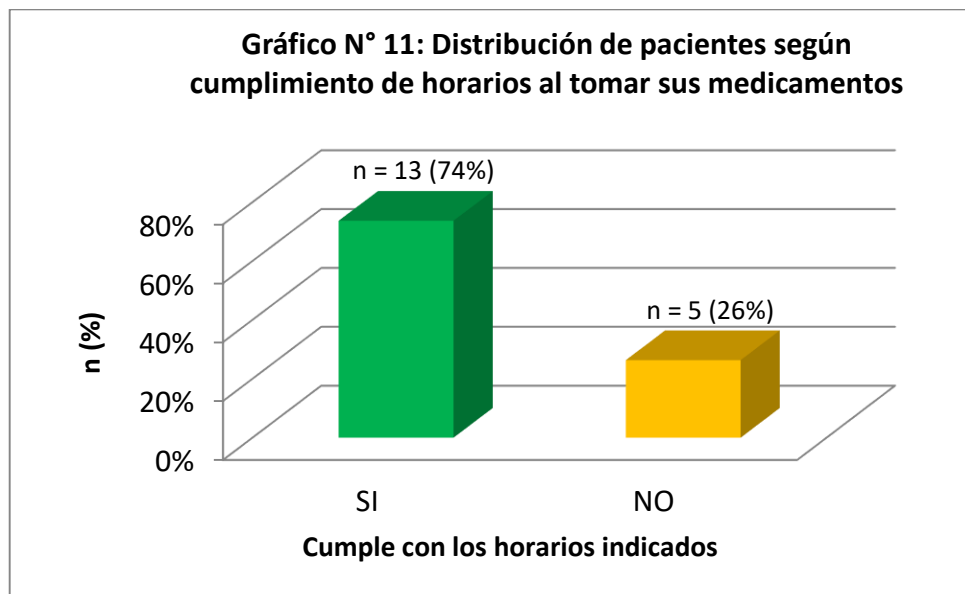
Si bien el realizar actividades y sociabilizar con otro tipo de personas favorece la mejora en la calidad de vida de los pacientes, en este caso parece no tener mucha influencia en la compensación de las crisis, ya que el desencadenamiento de éstas depende de otros factores además del ambiente en el cuál se desenvuelve el paciente.

Riesgo de PRM y falta de adherencia:

8) ¿Cumple con los horarios indicados al tomar sus medicamentos?

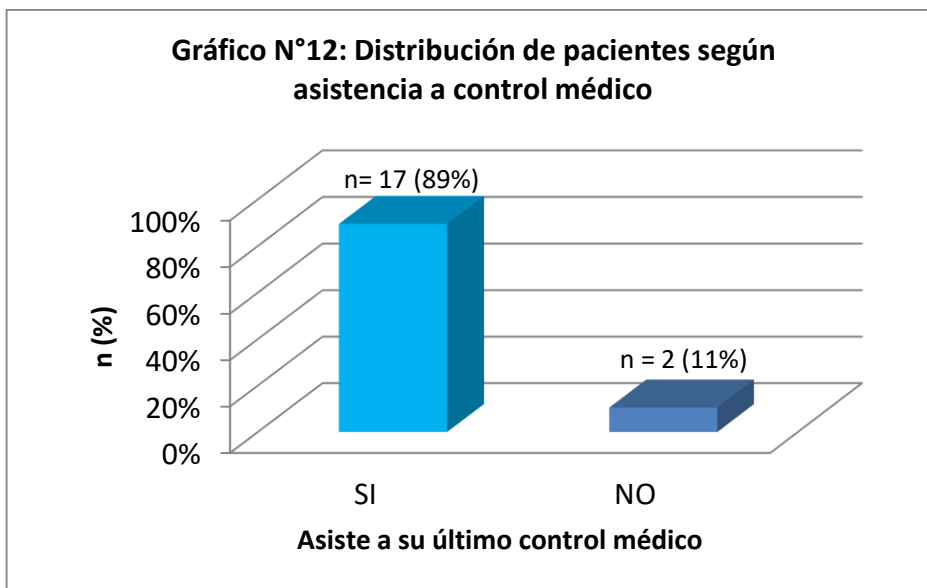
Esta pregunta da una visión de la adherencia al tratamiento de los pacientes. De los 19 pacientes, 13 (74%) de ellos indica que cumple con los horarios indicados al ingerir sus medicamentos, esto quiere decir, que siguen los intervalos de ingesta propuestos por el médico tratante (Gráfico N°11).

El no cumplir con los horarios puede deberse principalmente al olvido o la misma politerapia, ya que muchas veces los horarios de administración son distintos (algunos medicamentos cada 8 hrs, otros cada 12 hrs, etc.) y/o los intervalos pueden ser muy cortos (por ejemplo cada 6 hrs), lo que propicia el olvido.



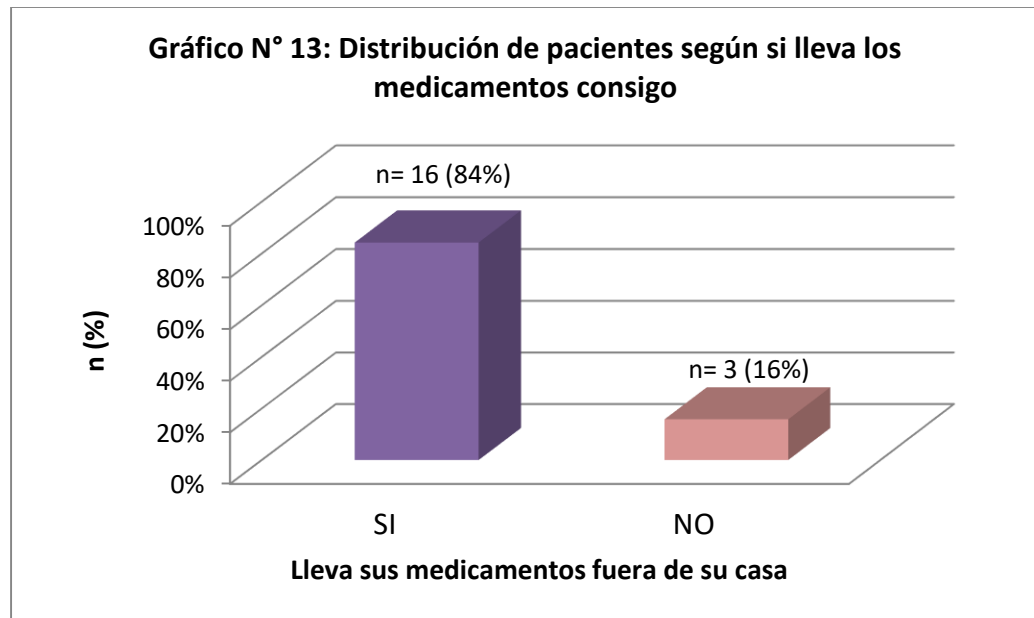
9) ¿Vino a su último control médico?

Sólo 2 pacientes (11%) admite no haber asistido a su último control médico en el consultorio, ya sea por morbilidad o por el programa de la epilepsia como enfermedad crónica.



Esta pregunta va enfocada principalmente a determinar el interés del paciente por mantener controlada su enfermedad y muestra de alguna forma cuán responsable es frente a la misma. Sólo 2 pacientes reconocieron no haber asistido al último control médico, el primero por falta de tiempo y la segunda paciente resultó ser la paciente embarazada. Esta última, durante las entrevistas mostró cierto grado de irresponsabilidad, ya que no se interesó por la toma de muestra para la determinación de los niveles plasmáticos, aún cuando se insistió en que era un procedimiento necesario para controlar sus crisis, más aún en su estado de gravidez.

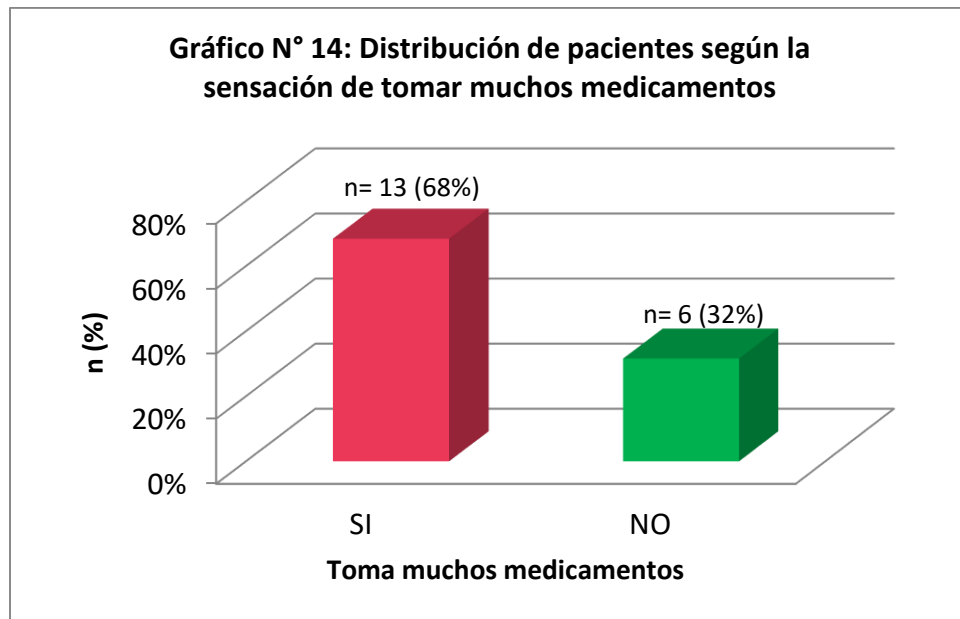
10) ¿Se acuerda de llevar sus medicamentos cuando sale de su casa?



La mayoría de los pacientes $n = 16$ (84%) recuerda llevar sus medicamentos cuando sale de su casa, ya sea a un viaje o cuando sabe que volverá a su hogar después del horario que corresponde tomarlos. Esta pregunta también demuestra de alguna forma el interés y el grado de responsabilidad de los pacientes con respecto a su terapia, y se ve al comparar los Gráficos n° 12 y 13 ya que el porcentaje es similar.

11) ¿Piensa que toma muchos medicamentos?

De los 19 pacientes, 13 (68%) creen que consumen muchos medicamentos. Esto influye en la disposición de los pacientes a seguir el tratamiento ya que les provoca una gran molestia tomar diariamente una cantidad de fármacos que ellos consideran excesiva, por lo tanto, esto también es importante considerar al momento de evaluar la adherencia al tratamiento.



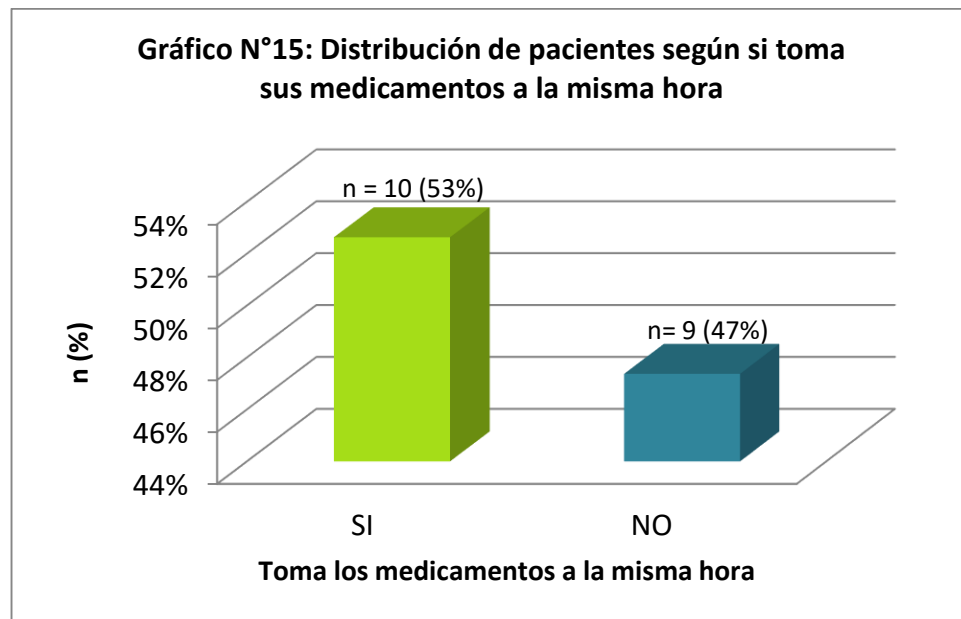
La cantidad de medicamentos depende principalmente del control de la enfermedad, pero también de las comorbilidades que posean los pacientes, lo que sin duda influye en la calidad de vida, pero también en la sensación de “que tan enfermo estoy”. Un paciente que sólo posee epilepsia y ésta está controlada sin duda se siente más sano que un paciente que posee además de epilepsia otras enfermedades crónicas y, por lo tanto desde este punto de vista, tiene una actitud más positiva frente a su tratamiento farmacológico.

12) ¿Usted solo se encarga de tomar sus medicamentos?

Un total de 8 pacientes (42%) se preocupan personalmente por su terapia anticonvulsivante y 11 (58%) reconoce obtener ayuda de parte de sus familiares para recordar tomarse sus medicamentos. Es importante destacar que dentro de este último grupo hay dos pacientes con retraso mental severo y que por razones obvias sus tutores están a cargo de administrarles los medicamentos. Estos resultados también muestran la importancia que cumple la familia y el entorno del paciente en la adherencia al tratamiento, ya que se crea conciencia en el grupo familiar sobre el estado de salud del ser querido con epilepsia.

13) ¿Se toma los medicamentos a la misma hora todos los días?

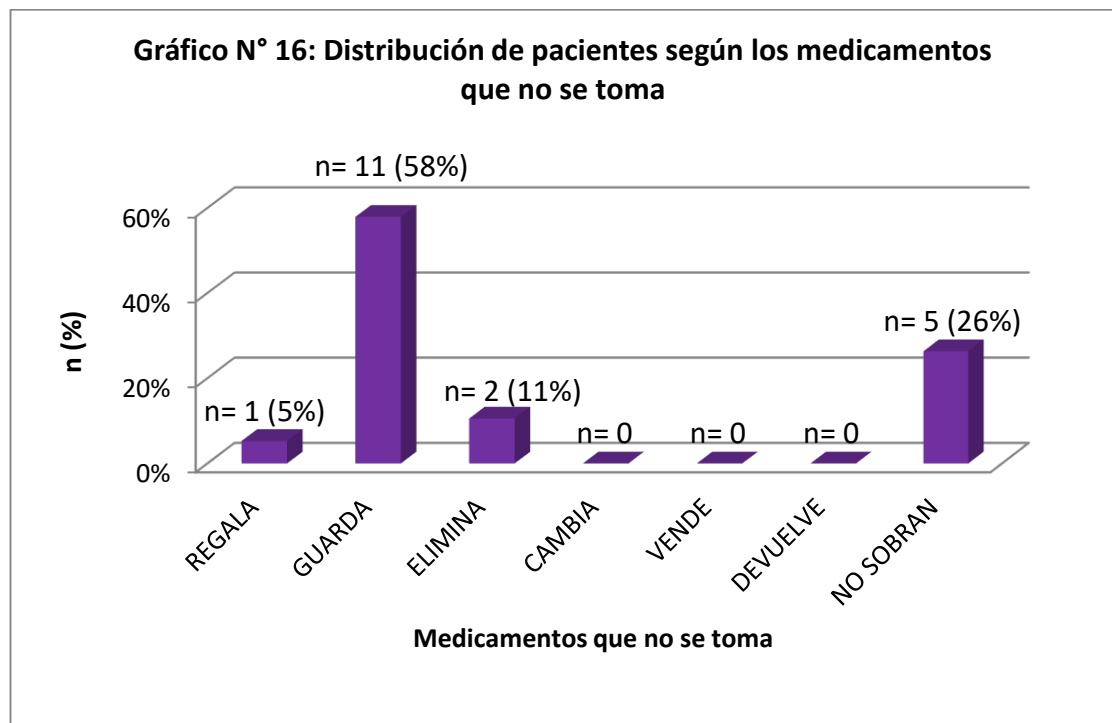
Más de la mitad de los pacientes estudiados se autoadministra los medicamentos antiepilépticos a la misma hora todos los días (Gráfico N°15). Comparando el Gráfico N°11 con el Gráfico N°15 se puede observar que existen 3 pacientes que dicen cumplir con los horarios, pero no ingieren los medicamentos a la misma hora todos los días, es decir, respetan los intervalos de toma, pero no son puntuales. Si bien es importante que ingieran los medicamentos a la misma hora todos los días, es aún más relevante que respeten los intervalos de toma. Si bien el horario puede variar, ojalá no retrasar la administración del medicamento más de media hora, el paciente no debe olvidar de tomar todos los medicamentos del día, para de este modo alcanzar la dosis diaria indicada por el especialista.



14) ¿Qué hace con los medicamentos que no se toma?

Esta pregunta intenta de manera indirecta detectar si el paciente ingiere o no todos los medicamentos dispensados por la Unidad de Farmacia del hospital. En este caso, sólo 5 pacientes (26%) llegan a fin de mes sin ningún medicamento (Gráfico N°16). Sin

embargo, esto no siempre es sinónimo de buena adherencia, ya que el paciente puede tomarse todos los medicamentos, pero no tal y como fueron indicados por el médico. Por ejemplo, es posible que un paciente ingiera 300 mg al día de FNT de 100 mg, con un intervalo de dosificación de 2 – 0 – 1, en circunstancias que las instrucciones del médico fueron 100 mg de FNT cada 8 horas; según esto, a fin de mes no le sobrarían medicamentos, pero aun así, el paciente no sería completamente adherente al tratamiento.



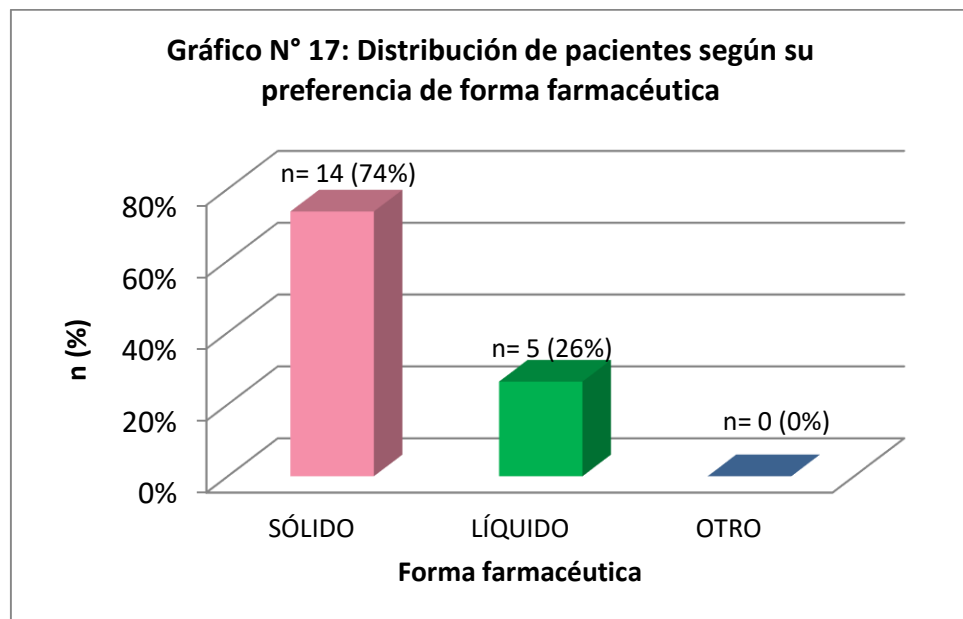
15) ¿Cambia por su cuenta los medicamentos o indicaciones dadas por su médico?

De un total de 19 pacientes, 3 (16%) reconocen que no siguen estrictamente las instrucciones dadas por el médico. Esto puede deberse muchas veces a la falta de información y conocimiento de la terapia y/o la enfermedad, por lo que el paciente no valora lo importante que es el tratamiento. Otra posible causa es la presencia de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), lo cual muchas veces lleva al paciente a cambiar por su cuenta las indicaciones. En estos casos es importante educar al paciente,

de tal forma que comprenda la importancia del tratamiento tal y como el médico lo indicó, además de destacar la relevancia que adquiere mantener una buena comunicación con el profesional tratante, ya que informando sobre los inconvenientes producidos por los medicamentos es probable que cambie el tratamiento para evitar las reacciones adversas, mejorando así la adherencia.

Ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas:

16) ¿Cómo prefiere que sea su medicamento?

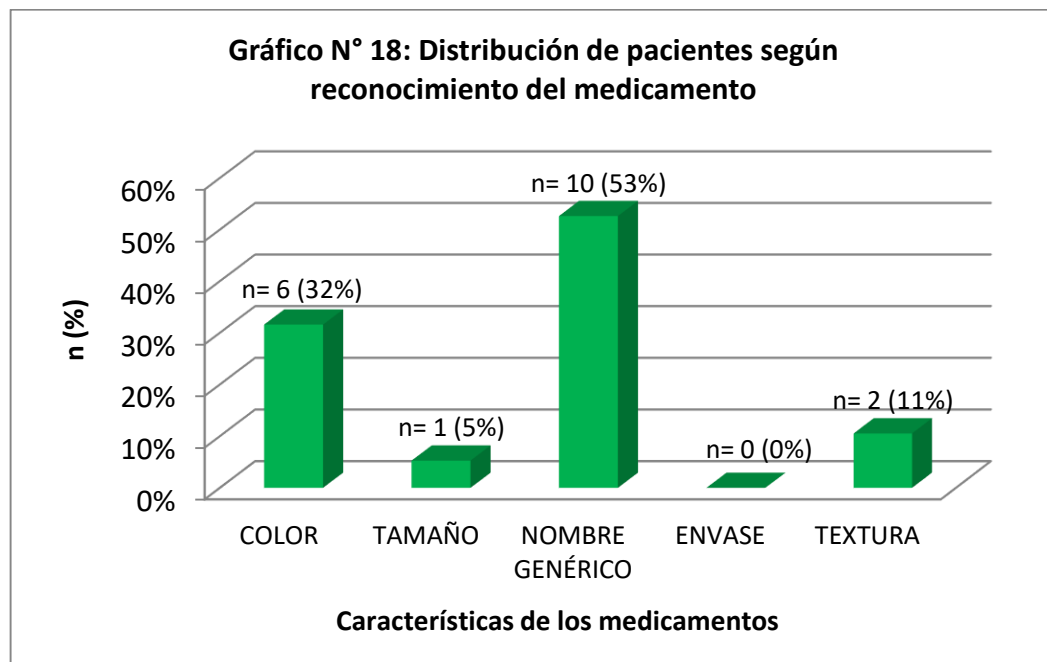


La mayoría de los pacientes $n = 14$ (74%) prefiere que el medicamento sea sólido. Sin embargo, existe un no despreciable número que prefiere la forma líquida (26%), por considerarla más cómoda y fácil de tragar (Gráfico N°17). Coincidentemente, la mayoría de los pacientes que prefieren los medicamentos líquidos están en politerapia anticonvulsivante o consumen otro tipo de medicamentos para tratar alguna otra enfermedad crónica. Por lo tanto, influye de sobremanera la cantidad total de medicamentos que el paciente consume a la hora de elegir la forma farmacéutica más adecuada. Sin duda, una mejor elección de la forma farmacéutica podría ayudar a mejorar

la adherencia al tratamiento ya que para los pacientes sería más fácil ingerir los medicamentos.

17) ¿Cómo diferencia los medicamentos que toma?

De todos los pacientes, 10 (53%) reconocen el nombre genérico de sus medicamentos, lo cual de todas las opciones es lo más indicado, ya que evita confusiones que pueden derivar en errores en la medicación (Gráfico N°18). Por lo tanto, durante la educación se trató de inculcar el reconocimiento del nombre genérico con el fin de evitar posibles PRM.



18) ¿Encuentra cómodo el envase donde viene el medicamento?

De un total de 19 pacientes, 18 (95%) consideran que el envase de los medicamentos es cómodo. Esto hace referencia en primer lugar al blíster, pero también se refiere a la bolsa de papel donde se dispensan los blíster. En ellas el personal de farmacia escribe el nombre del medicamento y su posología, para luego entregarlas al paciente con

información verbal acerca de cómo tomarlos, todo, con el fin de evitar la equivocación al momento del consumo.

19) ¿Le cuesta sacar el medicamento de su envase?

De los 19 pacientes, sólo 2 (11%) indica que le cuesta sacar los medicamentos del blíster, consideran que es incómodo y que quizás podría venir en un frasco, sin embargo en la pregunta anterior, la gran mayoría indicaba que el envase blíster es cómodo. Tal vez, esto es más relevante en el caso de los pacientes con artrosis, lo que puede ser solucionado con apoyo familiar.

20) ¿Entiende lo que va escrito en el envase del medicamento?

Esta pregunta es importante, ya que en primer lugar deja claro que 7 pacientes (37%) no entienden bien las instrucciones escritas por las auxiliares de cómo se deben ingerir los medicamentos, lo que a la larga puede inducir a errores en la medicación y generar posibles PRM.

5. Perfil de Concentraciones Plasmáticas

Para obtener las concentraciones plasmáticas (C_p) de los FAE de cada paciente se deben considerar dos aspectos, el primero es tomar la muestra de sangre antes de la primera dosis de la mañana y en ayuna, lo que implica que ha debido transcurrir aproximadamente 12 hrs desde la última ingesta (Armijo y col, 2002). De esta forma se espera obtener la concentración plasmática del FAE en el nivel valle, e implica conocer la hora de muestreo y la de toma de la última dosis. Como segundo aspecto, es necesario considerar que para realizar ajustes de dosis, el FAE debe encontrarse en el estado estable o estado estacionario, es decir, debe haber transcurrido a lo menos 4-5 vidas medias del fármaco, después de comenzado el tratamiento o el cambio de dosis (Patsalos y col, 2008).

Al momento de la toma de muestra, todos los pacientes presentaban una Cp del FAE en el estado estacionario, ya que se encontraban en tratamiento por más de 1 año y a ninguno se le había realizado cambio de dosis en los últimos 3 meses. Las vidas medias de los FAE incluidos en este estudio se presentan en el ANEXO 3.

El registro de datos importantes, como la hora del muestreo, la de ingesta de la última dosis y el tiempo de tratamiento con el medicamento, fueron registrados en la hoja de monitorización de farmacocinética clínica (ANEXO 16).

En la tabla 7 se presentan los resultados de las Cp de los medicamentos anticonvulsivantes y los rangos de referencia de los mismos establecidos por el Hospital Dr. Gustavo Fricke. Estas Cp se relacionan además con el número de crisis que presentaron los pacientes (n = 21) durante los meses de septiembre de 2012 y septiembre de 2013. En color rojo se destacan las Cp fuera del rango de referencia. Los pacientes en los que no registró el número exacto de crisis, fue debido a que al momento de la entrevista no recordaron exactamente cuántas crisis habían tenido durante el periodo mencionado.

Tabla 7. Concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina y número de crisis por paciente.

Paciente	Cp (ug/mL)				N° Crisis
	Fenitoína (10-20ug/mL)	Fenobarbital (15-40ug/mL)	Ácido Valproico (50-120ug/mL)	Carbamazepina (4-12ug/mL)	
MBC	<3				>5
DVO		17,7		5	>20
HGA		22,2		8,5	0
SAP			76,9		0
JPN				15,2	0
NBA				<3	>10
SGS	20,7	21,51			4
AOR	<3	19,23			0
JFS				6,5	1
MOP			73,3	6	0
MRR			30,1	8	0
MFF				9,5	1
BFO		17,72	49,3		>20
GLS				10,9	1
RVM				11,8	1
CRL	8,7				0
FGV				3,4	0
AFF		19,99		3,8	0
VTR				8,5	2
MPR			20,2		>12
JIP	<3	<1,1			0

Cada FAE tiene un “rango de referencia” (Tabla 7), que se define como el *rango de concentraciones del fármaco, el cual es citado por los laboratorios y que especifica un límite inferior por debajo del cual, una respuesta terapéutica es relativamente poco probable que ocurra, y un límite superior por encima del cual la toxicidad es relativamente probable que se produzca* (Patsalos y col, 2008). Estudios indican que dentro de este rango la mayoría de los pacientes ha mostrado una respuesta óptima al tratamiento (Patsalos y col, 2008), sin embargo, este intervalo debe interpretarse de forma flexible, ya que hay

algunos pacientes que pueden responder bajo este intervalo o quizás necesiten niveles por sobre éste (Armijo y col, 2002). Es por ello que se ha definido el concepto de “rango terapéutico”, el cual es el *rango de concentraciones de fármaco que está asociado con la mejor respuesta alcanzable en una persona determinada, y por lo tanto sólo se puede determinar para el individuo ya que el rango será diferente en diferentes individuos*. En base a esto es que autores como Perucca y col han sugerido que para los FAE se podría omitir el límite inferior, y simplemente informar al médico que bajo este rango disminuye la probabilidad de controlar las convulsiones (Patsalos y col, 2008).

Se habla entonces del nivel diana, es decir, aquel que se requiere alcanzar en un paciente teniendo en cuenta sus características individuales, para asegurar de este modo la eficacia y evitar toxicidad. A diferencia del nivel óptimo, que es poblacional, el nivel diana es específico para cada paciente, e incluso para cada situación (Armijo y col, 2002). Por lo tanto no siempre se puede considerar un rango por debajo del nivel de referencia como subterapéutico, más aún si los pacientes no presentan crisis. Es el caso específico de los pacientes CRL, FGV y JIP. Lo mismo ocurre en pacientes que teniendo niveles por sobre el rango de referencia no presentan signos ni síntomas de toxicidad, como por ejemplo el paciente JPN (Tabla 7).

Según Patsalos y col (2008), para establecer el nivel terapéutico de un paciente, lo ideal es que existan a lo menos dos muestras extraídas en distintas ocasiones, ambas en el estado estacionario. Para efectos de este estudio, sólo fue posible medir una sola muestra y, considerando que era la primera vez que en este hospital estaba disponible esta prestación, las determinaciones corresponderán entonces a un nivel terapéutico de referencia en estos pacientes. Estos niveles servirán posteriormente, para controlar el cumplimiento y para reajustar las dosis.

Por otra parte, el contar sólo con la medición de los Cp del fármaco no es suficiente para evaluar el tratamiento, se requiere además, realizar un análisis de los datos en

conjunto con la evaluación clínica, para de esta forma personalizar la terapia de cada paciente.

Si bien el objetivo de este trabajo no era realizar ajuste de dosis, se realizó un cálculo teórico de la concentración de fenitoína (FNT) en estado estacionario en uno de los pacientes (SGS), con el fin de compararlo con el resultado de la medición del nivel plasmático de forma directa. Para dichos cálculos se utilizó como referencia las fórmulas obtenidas del “Manual de Farmacocinética Clínica del SAFarm”, desarrollado por Vivas y Tarchetti (2001).

$$C_{pee} = \frac{(Km) \times (S) \times (F) \times (Dosis/\tau)}{Vm - [(S) \times (F) \times (Dosis/\tau)]} \quad Ec. 1$$

en donde:

C_{pee} (mg/L) = Concentración plasmática en estado estacionario

Km (mg/L) = Concentración plasmática del sustrato a la cual la velocidad del metabolismo es igual a la mitad de la máxima velocidad metabólica.

S = Fracción activa de la sal, depende de la forma farmacéutica.

F = Biodisponibilidad del fármaco.

$Dosis/\tau$ (mg/día) = Dosis diaria del fármaco.

Vm (mg/día) = máxima capacidad metabólica.

Se considera que la biodisponibilidad de FNT es de un 100% ($F = 1$) y, dado que en comprimidos, fenitoína se encuentra en un 92% como sal sódica, la fracción activa de la sal corresponde a $S = 0,92$. Los valores de las constantes Km y Vm se presentan en la Tabla 8 (Vivas y Tarchetti, 2001).

Tabla 8. Valores de Km y Vm para adultos y pacientes geriátricos

Rango etáreo	Km (mg/L)	Vm (mg/Kg/día)
18 - > 59 años	4,3	7,4
> 59 años	5,8	7,4

Como ejemplo, se presentan los cálculos de la $C_{p_{ee}}$ del paciente SGS:

Datos del paciente:

Peso: 64 Kg

Edad = 54 años

Dosis de FNT: 300 mg/día

Según la Ec.1 el cálculo de la $C_{p_{ee}}$ de FNT para el paciente SGS es:

$$C_{p_{ee}} = \frac{\left(4,3 \frac{mg}{L}\right) \times (0,92) \times (1) \times (300mg/día)}{\left(\frac{7,4 \frac{mg}{k}}{día} \times 64k\right) - [(0,92) \times (1) \times (300mg/día)]}$$

$$C_{p_{ee}} = \frac{1186,8 \frac{mg^2}{L \times día}}{473,6 \frac{mg}{día} - 276 \frac{mg}{día}}$$

$$C_{p_{ee}} = \frac{6 mg}{L} \rightarrow C_{p_{ee}} = 6 ug/mL$$

Se puede observar que la $C_{p_{ee}}$ teórica = 6 ug/mL, no coincide con la, $C_{p_{ee}}$ real = 20,7 ug/mL. Esto puede deberse a que Km y Vm son constantes poblacionales y no representan necesariamente a la población estudiada en este trabajo de internado. Además se debe considerar que estas constantes pueden estar alteradas por inducción enzimática (aumento de Vm), inhibición del metabolismo (aumento de Km), disminución

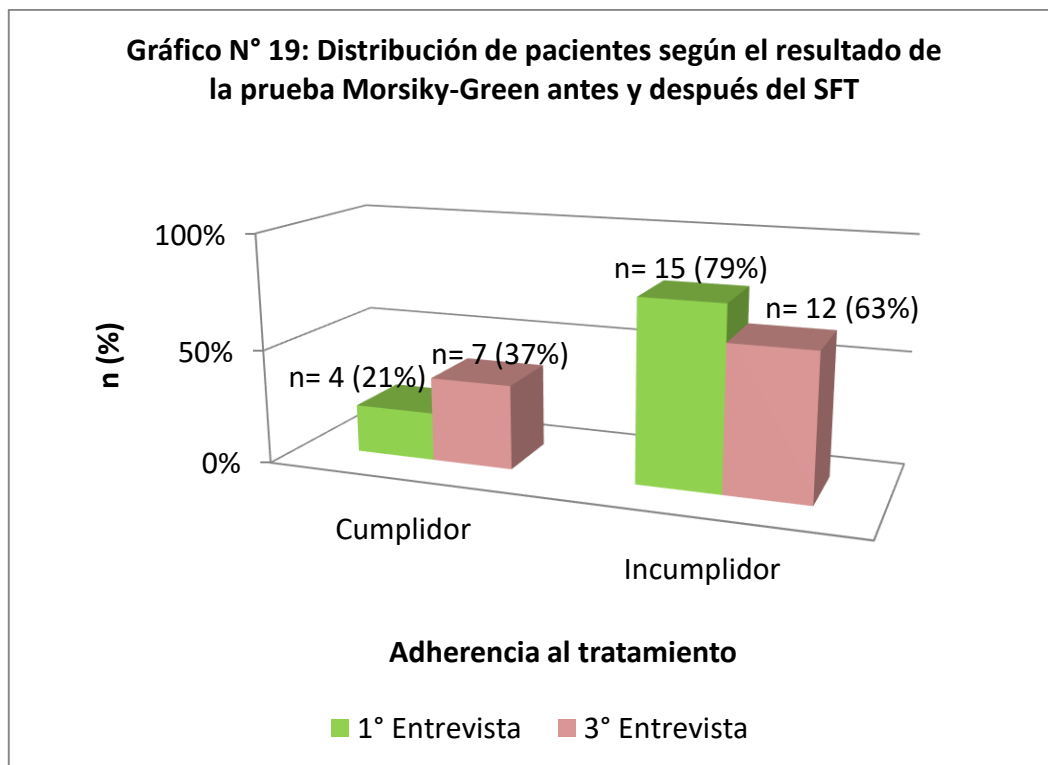
de la unión a proteínas plasmáticas (disminuye K_m), entre otras causas (Vivas y Tarchetti, 2001).

Con 2 valores de $C_{p_{ee}}$ a dosis diferentes es posible calcular matemáticamente K_m y V_m (Vivas y Tarchetti, 2001). Sin embargo, debido a que en el presente estudio sólo se obtuvo una C_p para cada paciente, estos datos farmacocinéticos no se pudieron calcular.

6. Evaluación de la Adherencia al Tratamiento

La evaluación de la adherencia al tratamiento se efectuó utilizando el test de Morisky – Green (ANEXO 12), el que consiste en cuatro preguntas de contraste, con respuesta dicotómica si/no, las cuales reflejan la conducta del enfermo respecto del cumplimiento. Este test tiene la ventaja de ser sencillo y además proporciona información acerca de las causas del incumplimiento (Rodríguez y col, 2008). Se considera que el paciente es cumplidor si responde a las preguntas en orden de 1 a 4: No, Si, No, No, respectivamente (Rodríguez y col, 2008). Si el paciente falla en una de estas respuestas, se considera incumplidor.

Este test se realizó en dos oportunidades, al inicio (primera entrevista) y al final (tercera entrevista) del SFT. En el Gráfico N° 19 se comparan ambos resultados.



Es posible observar que luego del SFT, 3 de los pacientes pasaron de ser incumplidores a cumplidores, favoreciéndose la adherencia al tratamiento.

Realizando un desglose de las preguntas de este test, la Tabla 9 muestra en qué aspectos es donde más fallan los pacientes y, por consiguiente, el equipo de salud que está a cargo de su tratamiento, es en la pregunta 1. En ésta, sólo un 21% en la primera entrevista y 37% en la tercera entrevista, indican que no se olvidan de ingerir sus medicamentos, lo que revela que la principal causa de la falta de adherencia en estos pacientes es el olvido.

Tabla 9. Pacientes adherentes por pregunta

Pregunta	Respuesta que favorece la adherencia	Pacientes 1° entrevista (%)	Pacientes 3° entrevista (%)
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?	No	n= 4 (21%)	n= 7 (37%)
2. ¿Toma todos los medicamentos indicados?	Sí	n= 16 (84%)	n= 18 (95%)
3. Cuando se encuentra mejor, ¿Deja de tomar sus medicamentos?	No	n= 18 (95%)	n= 18 (95%)
4. Si alguna vez se siente mal ¿Deja de tomarlos?	No	n= 16 (84%)	n= 16 (84%)
	Total de pacientes adherentes	n= 4 (21%)	n= 7 (37%)

Estos resultados se condicen con lo estudiado por Nakhutina y col (2011), quien utilizando el test de Morisky-Green en pacientes epilépticos observaron que el 63% de ellos no es adherente al tratamiento y, de igual manera, el olvido fue la causa más común, con un 50% de los pacientes.

Esta falta de memoria puede deberse a la misma enfermedad (dependiendo del lugar de la lesión cerebral), a los medicamentos antiepilépticos (Shehata y col, 2009) o también a la edad avanzada de algunos de los pacientes (Park y Kwon, 2008).

Si bien los problemas de memoria se presentan más frecuentemente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Butler y Zeman, 2008), esto no se pudo evaluar ya que no se tuvo la suficiente información acerca de la etiología de las crisis.

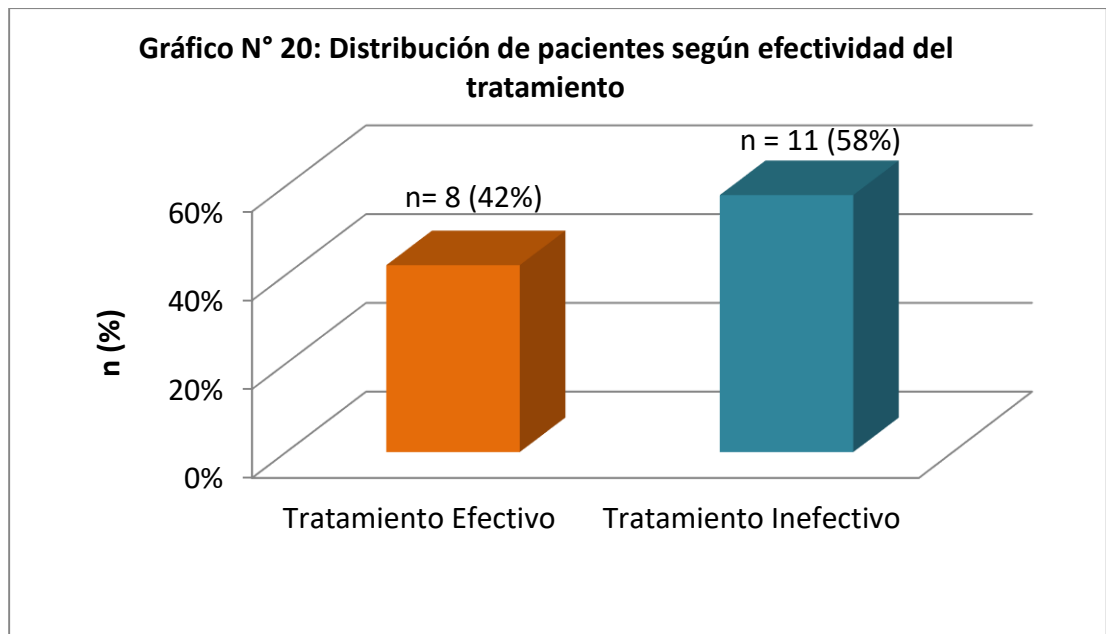
Con respecto a los medicamentos, los más asociados a pérdida de memoria son fenobarbital y fenitoína (Eddy y col, 2011). De los 19 pacientes que realizaron el SFT, 7 (37%) utilizan estos medicamentos: 4 FNB, 1 FNT y 2 FNB + FNT. Sin embargo, de los 7 pacientes en tratamiento con estos fármacos, 2 respondieron que no olvidan ingerir sus medicamentos, por lo tanto, no es posible asegurar que todos los pacientes que utilizan fenobarbital y fenitoína dejan de tomar sus medicamentos por culpa del olvido.

Por otra parte, además de utilizar este test para evaluar la adherencia al tratamiento, también algunas de las preguntas del cuestionario inicial sirvieron como complemento. La relación porcentual entre pacientes en tratamiento con FAE y cumplimiento del intervalo de administración (Gráfico N°11) muestra que el 74% de los pacientes cumple con los horarios indicados por el médico. A su vez, la relación porcentual entre pacientes en terapia con FAE y mantenimiento del horario ingesta de medicamentos (Gráfico N° 15) muestra que más de la mitad (53%) los toma a la misma hora todos los días y, además, sólo el 26% (Gráfico N°16) reconoce que no le sobran medicamentos a final del mes. Todos estos factores que contribuyen a la adherencia al tratamiento y, por tanto, a su éxito.

Para aumentar el número de pacientes adherentes a la farmacoterapia, se utilizó diversas estrategias, como la educación acerca de los FAE (ANEXO 21) y la epilepsia, recomendar y educar acerca del uso de un pastillero y la confección de horarios de ingesta de medicamentos (ANEXO 19 y 20). Sin embargo, a pesar de haber efectuado tales estrategias, sólo se logró un leve aumento en la adherencia en los pacientes estudiados (16%) (Gráfico N°19). Este resultado da cuenta de que sin duda el seguimiento a los pacientes epilépticos debe ser continuo y personalizado.

7. Evaluación de la Efectividad del Tratamiento

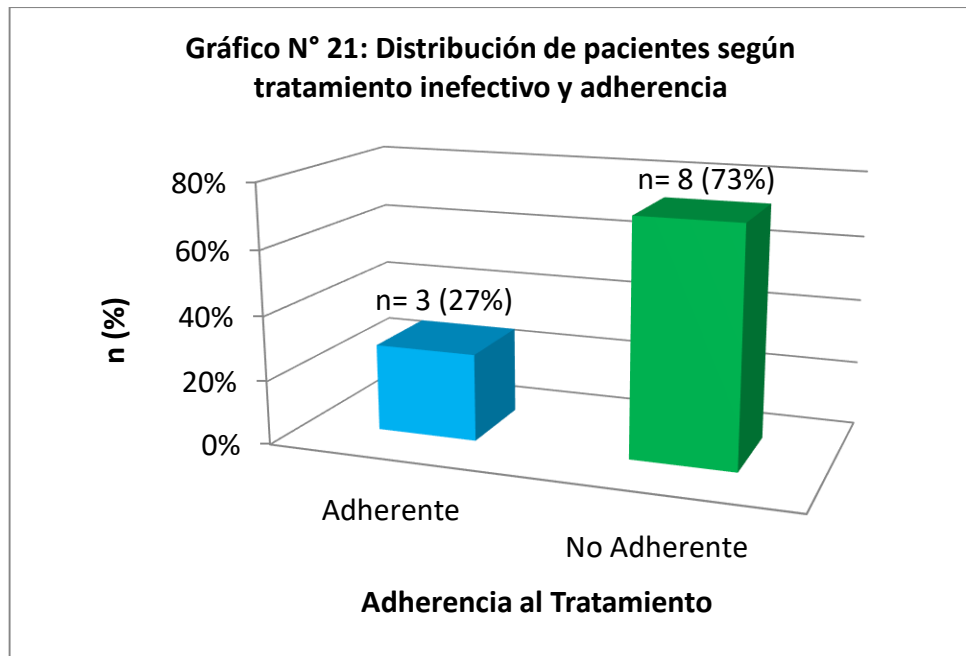
La evaluación de la efectividad del tratamiento con FAE, se realizó mediante la comparación de los niveles plasmáticos versus la cantidad de crisis durante el último año (considerando desde septiembre de 2012 a septiembre de 2013). Según este criterio, es posible observar que sólo un 42% de los pacientes lleva a cabo un tratamiento efectivo (Gráfico N° 20).



La inefectividad del tratamiento puede deberse a:

- a. Falta de adherencia al tratamiento
- b. Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras, que pueden provocar que un paciente elimine más rápido el medicamento, con la subsiguiente disminución en el nivel plasmático.
- c. Interacciones farmacológicas: farmacocinéticas (unión de proteínas plasmáticas del plasma o presencia de metabolitos activos) y farmacodinámicas (sinergismos).
- d. Factores farmacodinámicos como edad, tipo de epilepsia y patología subyacente.

La relación entre la efectividad y la adherencia se analizó comparando la cantidad de pacientes en los cuales el tratamiento no estaba siendo efectivo ($n= 11$) con el test de Morisky – Green (Gráfico N° 21).

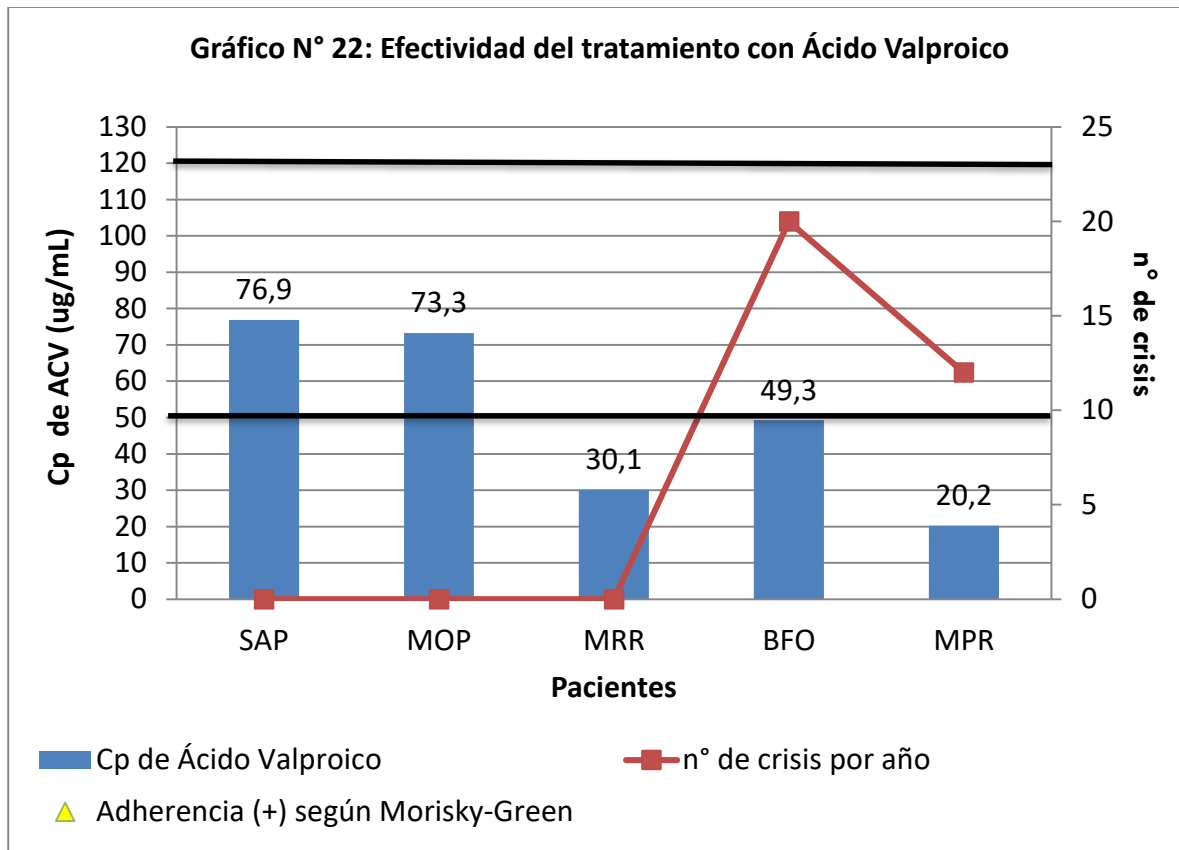


Los resultados muestran que una de las principales causas de la falta de efectividad en el tratamiento es la **no adherencia**.

Efectividad del tratamiento según el tipo de medicamento:

La efectividad del tratamiento con FAE respecto de las concentraciones plasmáticas alcanzadas por éstos en cada paciente según medicamento, se analizó relacionando la concentración plasmática del medicamento, el número de crisis por año y la adherencia al tratamiento, para cada uno de los pacientes. A continuación se presentan 4 gráficos (Gráficos N°22, N°23, N°24 y N°25) que representan la efectividad del tratamiento según el medicamento que utiliza cada paciente, en cada uno de ellos, el rango de referencia está delimitado por líneas negras y es específico de cada medicamento. Dicho rango de referencia fue establecido por el Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

a. Efectividad del tratamiento con Ácido valproico (ACV):



En el gráfico N° 22 se observa que ninguno de los pacientes que utilizan ACV ($n = 5$) es adherente al tratamiento. Sin embargo, 3 de ellos (60%) no presentaron crisis en el último año, e incluso, uno de ellos presentó niveles plasmáticos por debajo del rango de referencia. Los otros 2 pacientes, en los cuales el tratamiento no estaba siendo efectivo, además de no ser adherentes presentaron concentraciones plasmáticas por debajo del rango de referencia y más de 10 crisis, desde septiembre de 2012.

En cuanto a los pacientes SAP y MOP, aunque no son adherentes no presentaron crisis, lo que en definitiva, es lo que se espera del tratamiento. Es posible que aunque estos pacientes en oportunidades olviden ingerir los medicamentos, su epilepsia estaría bajo control y, por lo tanto, los pequeños cambios experimentados en la Cp no provocaron crisis. Según los antecedentes obtenidos en el SFT, el paciente MOP no ha

presentado crisis por más de 5 años. Esto es muy posible de ocurrir, ya que se sostiene que después de 5 años sin crisis se considera que la epilepsia está curada (Carrizosa y Cornejo, 2004); sin embargo, el paciente debe ser evaluado por el neurólogo tratante para optar en primer lugar a la disminución de la dosis y luego, según su evolución, suspender definitivamente el tratamiento.

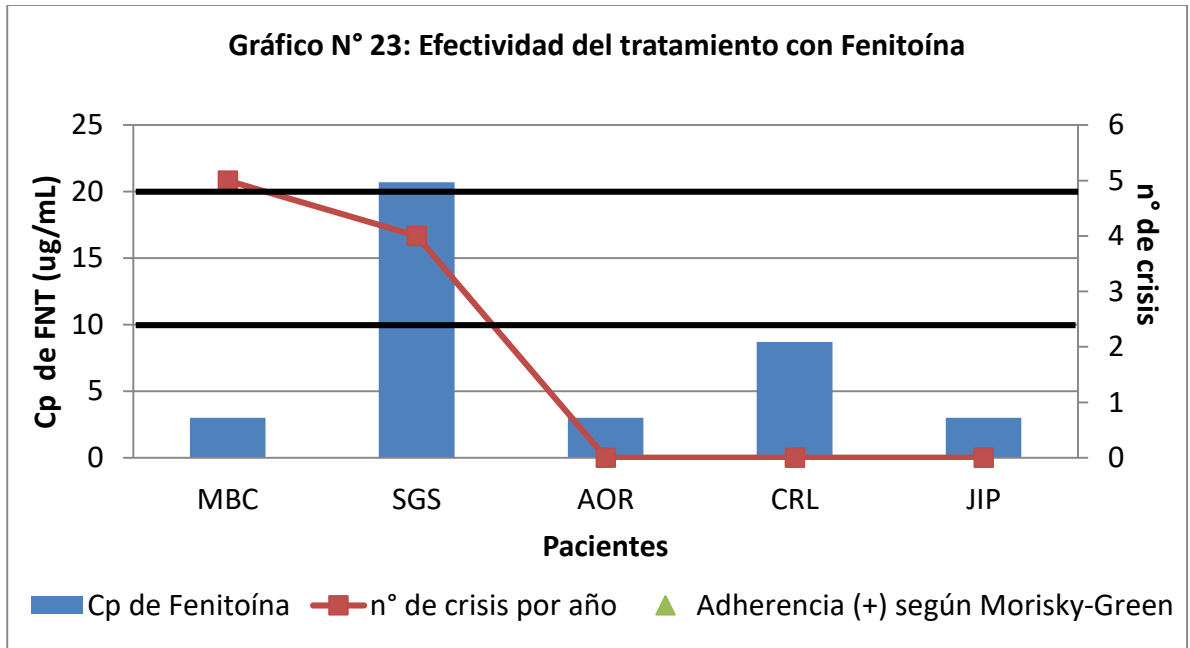
En cuanto al paciente MRR, a pesar que las Cp se encontraban por debajo del rango establecido, se debe considerar que además de ACV también consume CBZ, un inductor enzimático que en su caso se encontraba dentro del rango de referencia (Gráfico N°25). Por una parte, es posible decir que se cumple lo indicado por Patsalos y col, esto es que existen pacientes que responden al tratamiento a pesar de tener una Cp por debajo del límite inferior, y por otra parte, que la epilepsia en el caso de este paciente estaría bajo control debido a CBZ y no por la asociación de ambos. Para comprobar esta última hipótesis se debiera disminuir gradualmente la dosis de ACV hasta su suspensión y reevaluar terapia.

En los pacientes BFO y MPR es de importancia restablecer la adherencia al tratamiento. Una vez logrado este objetivo se debe reevaluar el tratamiento con la toma de un nuevo nivel plasmático y, si los pacientes aun presentan niveles bajo el rango de referencia, se recomienda optar al aumento de dosis de ACV ó a la asociación con otro FAE.

En el caso particular del paciente BFO, el es el único que, al momento de la primera entrevista, reconoció ser fumador. El tabaco está compuesto por hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) que al ingresar al cuerpo por medio de la inhalación inducen los citocromos P450 1A1, 1A2, 2E1 y algunas glucuronosyl-transferasas, favoreciendo la glucuronidación de ciertas moléculas. La nicotina por su parte induce los CYP 2B1/2B2 y 2A1/2A2 (Gaudoneix – Taieb y col, 2001). El ácido valproico es metabolizado por los CYP2C9 y 2A6 (Risso, 2008), por lo tanto en este sentido no habría interacción, sin embargo, el 40% de este medicamento es metabolizado en fase II por glucuronidación

(Patsalos y col, 2008) y como este proceso está favorecido debido al tabaco es posible que exista una interacción que disminuya los niveles de ACV en la sangre del paciente.

b. Efectividad del tratamiento con fenitoína:



En el Gráfico N° 23 se observa, que al igual que en caso del ACV, ninguno de los pacientes que utiliza fenitoína para el control de sus crisis ($n=5$) es adherente al tratamiento. El ejemplo más claro de falta de efectividad a causa de la adherencia es el de la paciente MBC, quien posee un nivel plasmático bajo el rango de referencia y ha presentado cerca de 5 crisis en un año. En este caso, la Cp del fármaco permite comprobar de manera directa la falta de adherencia antes descrita por el test de Morisky - Green.

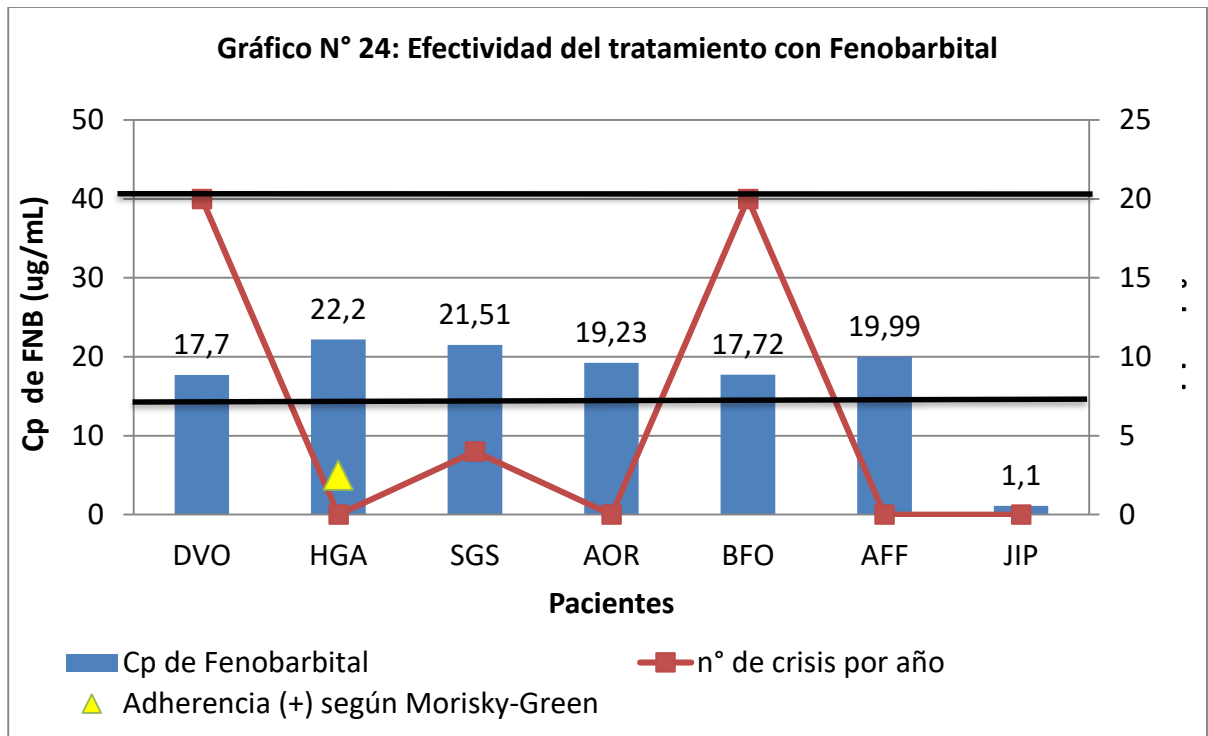
El paciente SGS si bien presenta una Cp levemente superior al rango de referencia, no presentó signos ni síntomas de toxicidad (Tabla 10b), de hecho Armijo y col indican que en pacientes que no hay otras opciones de tratamiento puede probarse aumentando el nivel hasta 25 ug/mL mientras sea bien tolerado. Con todo, a pesar de la alta dosis de FNT y que los niveles de FNB están dentro del rango establecido (Gráfico N° 24) éste paciente aún presenta crisis. Tanto FNT como FB son metabolizados por CYP2C19 (Saldaña-Cruz y col,

2013), a su vez ambos son inductores del citocromo. Cuando están asociados estos dos medicamentos existe una interacción farmacocinética que podría traducirse en un aumento (\uparrow) o en una disminución importante ($\downarrow\downarrow$) de la Cp FNT, que requiere de Monitoreo Terapéutico de Drogas (MTD) (Armijo y col, 2002). Luego del SFT se pudo constatar que las crisis de éste paciente se desencadenan principalmente por situaciones emocionales, como nerviosismo o estrés. Es por ello que en estos casos se recomiendan terapias alternativas como técnicas de respiración diafragmática, estrategias para afrontar situaciones estresantes y ansiedad o incluso practicar yoga (Saxena y Nadkarni, 2011).

En el caso del paciente AOR, al igual que MRR, es posible que su epilepsia esté controlada debido a que los niveles plasmáticos de FNB (Gráfico N° 24) están dentro del rango y, por lo tanto, la falta de crisis se deba sólo al efecto del FNB y no de la asociación FNT + FNB, o bien su nivel diana de FNT está por debajo del nivel inferior terapéutico poblacional.

Los pacientes CRL y JIP no participaron del SFT, por lo cual no se pudo establecer su adherencia al tratamiento, aún así, los datos de su número de crisis por año fueron obtenidos de la ficha clínica. Es posible que estos dos pacientes necesiten niveles más bajos de FAE para mantener controladas sus crisis, por lo tanto, su rango terapéutico sería menor que el rango de referencia (Patsalos y col, 2008).

c. Efectividad del tratamiento con fenobarbital:



Como se puede observar en el Gráfico N° 24, la mayoría de los pacientes que utilizan FNB presentan Cp dentro del rango de referencia, aún así según Morisky-Green, sólo uno de éstos pacientes (HGA) es adherente al tratamiento. Por otro lado, el paciente JIP es el único que presenta niveles por debajo de este rango.

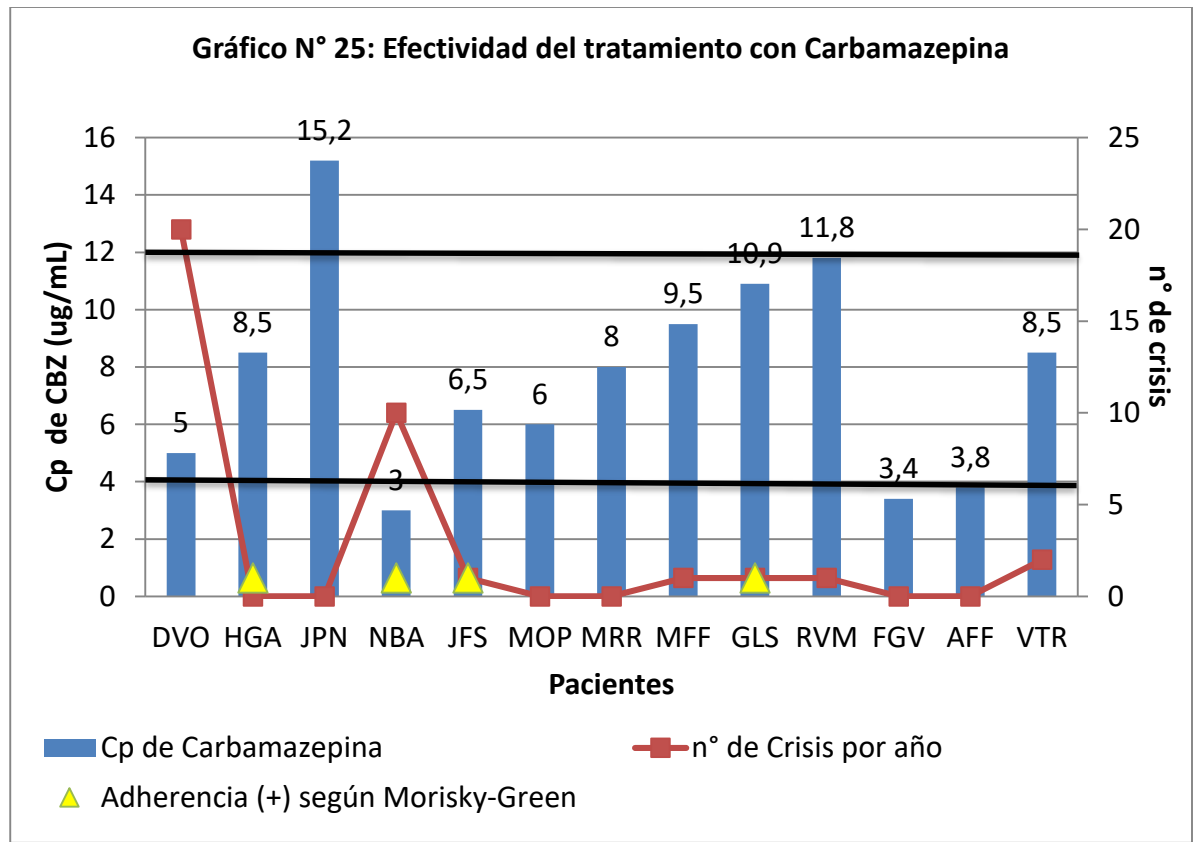
El caso del paciente HGA es el ideal, ya que es adherente, tiene Cp dentro del rango y no ha presentado crisis, por lo tanto su epilepsia está controlada (Gráfico N° 25; 26).

El paciente BFO, quien también utiliza ACV (Gráfico N° 22), en este caso tiene un nivel dentro del rango pero aún así presenta más de 20 crisis al año. La falta de adherencia es su principal problema y no se descarta que esto sea a causa del olvido que provoca el uso prolongado de FNB (Eddy y col, 2011). Si se restablece la adherencia, es posible que aumente la Cp de ambos medicamentos y así logre un control de las crisis. Si no se logra restablecer, se debiera evaluar un cambio en la terapia.

El paciente AFF está dentro del rango en el caso del fenobarbital y levemente bajo el rango en el caso de la CBZ (Gráfico N°25), aún así el tratamiento está siendo efectivo. Esta leve disminución puede deberse a la inducción del metabolismo de CBZ por parte de FNB (Flórez, 1997), sin embargo, no genera descompensación en el paciente, ya que no ha presentado crisis hace más de 11 años. Su caso sin duda puede ser evaluado para el retiro de la medicación, no obstante, la paciente señala que no tiene intenciones de dejar de tomar sus FAE por miedo a una recaída. Es por ello que siempre se debe tener en cuenta la opinión del paciente con respecto a su terapia y, si los medicamentos están siendo seguros y efectivos no es necesario el retiro si la paciente no lo desea. Este acuerdo entre el paciente y el médico es la base de la adherencia terapéutica.

La falta de efectividad en el tratamiento del paciente DVO será analizado con detención más adelante en esta misma sección.

d. Efectividad del tratamiento con carbamazepina



El Gráfico N° 25, muestra que la mayoría de los pacientes que utilizan CBZ tienen niveles dentro del rango de referencia.

El paciente JPN, si bien tiene una Cp superior al rango de referencia no presenta síntomas de toxicidad. Aunque no se pudo obtener el resultado de su perfil hepático, se recomendó someterse nuevamente a este examen, para descartar una posible falta de seguridad en su tratamiento. Se destaca no obstante, que a pesar de tener niveles altos de CBZ este paciente no presenta crisis, por lo que se puede suponer que su rango terapéutico es superior al rango de referencia poblacional (Patsalos y col, 2008).

Debe restablecerse la adherencia principalmente en los pacientes MFF, VTR y DVO, ya que a pesar de tener Cp dentro del rango presentan por lo menos 1 crisis dentro del último año. La paciente RVM no fue partícipe del SFT por lo que no fue posible determinar

su adherencia. Debido a que su Cp bordea el rango considerado tóxico, es probable que la única crisis que la paciente tuvo durante el periodo estudiado haya sido a causa de alguna descompensación nerviosa o estrés, lamentablemente esto no se pudo comprobar.

El paciente FGV posee una Cp bajo el rango pero no presenta crisis hace más de 7 años, por tanto, como se ha analizado anteriormente en otros casos, es posible que su rango terapéutico sea menor (Patsalos y col, 2008) ó que su epilepsia esté curada y pueda optar a la suspensión del tratamiento (Carrizosa y Cornejo, 2004).

El caso de la paciente NBA es particularmente interesante ya que es adherente al tratamiento según Morisky-Green pero aún así tiene una Cp bajo el rango y ha presentado más de 10 crisis durante un año. Este caso se analizará en detalle en la sección Detección de PRM (pág. 84).

Una situación especial se presentó con la paciente embarazada, de 21 años, UOA En este caso, la falta de adherencia sumado al embarazo complicó su estado ya que la paciente experimentó un cambio en el tipo de crisis, pasando de ausencias a crisis convulsivas. Al consultarle por el número de crisis al año, la paciente manifestó haber tenido más de 20 entre septiembre 2012 y septiembre 2013, lo que claramente indica que el tratamiento no está siendo efectivo. Por falta de interés, esta paciente no asistió a las 2 citaciones para la toma de muestra, aunque sí participó de las entrevistas y la intervención, en la que se preparó una educación basada principalmente en su estado de embarazo. Pese a la falta de interés se educó con el fin de aumentar la adherencia al tratamiento, con la intención principal de que la paciente tuviera la menor cantidad de crisis con la dosis de carbamazepina prescrita por el neurólogo tratante. Es importante destacar que según lo expuesto al inicio de este trabajo, la CBZ es el fármaco con menor incidencia teratogenicidad con un riesgo de 2,2 – 5,7% (Hill y col, 2010).

Al evaluar la intervención farmacéutica, esta paciente presentó un aumento de su puntaje inicial de 10 a 17 puntos (aumento del 22%), por lo que se considera que la

educación contribuyó de cierta forma a mejorar la adherencia al tratamiento anticonvulsivante de esta paciente en particular. Sin embargo, al momento de comenzar el SFT la paciente presentaba 7 semanas y 4 días de embarazo, por lo que lo ideal habría sido realizar un seguimiento desde la primera semana.

Otra situación especial, se presentó con un paciente (DVO, 29 años) resistente al tratamiento con FAE. En este período, se pudo constatar un paciente en tratamiento con 5 FAE: CBZ, FNB, PMD, CLNZ y LMT éste último sumado a fines de 2012, con epilepsia no está controlada, que presentó más de 20 crisis en el último año, y niveles plasmáticos de CBZ y FNB dentro de los rangos de referencia. La politerapia de la paciente incluye una asociación de fenobarbital y primidona, este último se hidroxila generando a su vez FNB (1 - 8%) como metabolito activo (Patsalos y col, 2008), el cual entonces forma parte del FNB medido en este estudio.

La más clara causa de la ineffectividad del tratamiento en esta paciente es el alto grado de no adherencia, principalmente por el olvido; ya que según el cuestionario inicial (ANEXO 10) omite algunas dosis, no ingiere los medicamentos a la misma hora todos los días y además refiere que le sobran medicamentos a fin de mes. Sin duda, y como se expuso en un principio, el hecho de consumir una gran cantidad de medicamentos anticonvulsivantes influye en la capacidad cognitiva de esta paciente, principalmente en la capacidad de alerta y la memoria (Eddy y col, 2011). Para mejorar su falta de adherencia durante el SFT se le recomendó utilizar un pastillero para así evitar el olvido, sugerencia que durante el mes de septiembre de 2013, fue acogida por la paciente. Desde esa fecha utiliza dos pastilleros, uno para los medicamentos de la mañana (10 am) y uno para los de la noche (10 pm).

Si bien la CBZ y el FNB se encuentran dentro de los rangos de referencia, sus Cp son cercanas a los límites más bajos, por lo que es posible que esta paciente necesite más

dosis para controlar sus crisis. Aún así esta paciente utiliza una gran cantidad de medicamentos antiepilépticos que no están siendo efectivos.

En los últimos años ha surgido el concepto de “politerapia racional en epilepsia”, el cual se define como la aplicación de los conocimientos de farmacología clínica de los fármacos antiepilépticos para seleccionar aquellas asociaciones que puedan ser beneficiosas, es decir, que aumenten la eficacia sin aumentar la toxicidad, y evitar aquéllas que puedan ser perjudiciales (Armijo y Herranz, 2007a). En base a esto, Armijo y Herranz (2007b) realizaron una revisión donde se establecieron diferentes asociaciones definidas como: beneficiosas, supuestamente beneficiosas, beneficiosas o perjudiciales que deberían vigilarse y asociaciones supuestamente perjudiciales.

Al analizar la farmacoterapia de esta paciente y relacionándola con lo establecido por dichos autores, ambas las asociaciones, de FNB + CBZ y CBZ + CLNZ se consideran beneficiosas/perjudiciales que deberían vigilarse y las asociaciones FNB + CLNZ, FNB + LMT y CBZ + LMT se clasifican como asociaciones supuestamente perjudiciales (Armijo y Herranz, 2007b).

La asociación de fenobarbital con carbamazepina puede aportar beneficios ya que actúan por mecanismos diferentes, lo que puede aumentar la eficacia frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, pero por otra parte, los efectos tóxicos, especialmente las alteraciones cognitivas del FNB y las interacciones como consecuencia de su acción inductora (ANEXO 2), pueden hacer que los inconvenientes superen a los beneficios. La asociación de carbamazepina y clonazepam por su parte ha demostrado que, al igual que en el caso anterior, al actuar por mecanismos diferentes se sugiere que al administrarlos de manera conjunta puede aumentar la eficacia del tratamiento, pero los estudios son insuficientes (Armijo y Herranz, 2007b).

La asociación de fenobarbital y clonazepam se considera supuestamente perjudicial ya que hay muy pocas situaciones en que aporte un beneficio, ya que se potencian

notablemente los efectos sedantes y las alteraciones cognitivas que producen ambos fármacos, y además cabe recordar que el FNB reduce los niveles séricos de CLNZ. Es importante destacar también que ambos medicamentos pueden generar síndrome de abstinencia al intentar retirarlos, por lo tanto debiesen evitarse en la politerapia racional. Teóricamente la asociación de FNB y LMT, al actuar por mecanismos diferentes podrían aportar un beneficio, sin embargo, el FNB reduce los niveles plasmáticos de LMT, lo que puede evitar llegar al nivel de referencia de este medicamento (Armijo y Herranz, 2007b). En este caso se debiese medir la Cp de LMT. Además, se ha descrito que el efecto sedante y las alteraciones cognitivas que produce el FNB pueden potenciar los efectos neuropsicológicos de la LMT, lo que hace que aparezca toxicidad antes de que mejore la eficacia. Con respecto a la asociación de carbamazepina y lamotrigina, algunos estudios indican que la LMT puede aumentar la eficacia de la CBZ en determinados pacientes con epilepsia parcial resistente a la monoterapia, pero estos medicamentos tienen perfiles tóxicos coincidentes y las alteraciones neurológicas propias de la inhibición de los canales de sodio son aditivas (Armijo y Herranz, 2007b).

Finalmente según esta revisión, el beneficio que puede conseguirse con más de tres FAE es muy limitado, al igual que los estudios que demuestren las posibles ventajas de utilizar más de tres medicamentos para controlar las crisis (Armijo y Herranz, 2007b).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, sería recomendable realizar niveles plasmáticos de todos los anticonvulsivantes que consume la paciente para verificar si todos se encuentran dentro de los rangos de referencia y también esta muestra sería útil para evaluar si hubo un cambio luego de la implementación del pastillero. Con estos resultados se debe evaluar la posibilidad de retirar la primidona ya que sería innecesario su uso al administrarse conjuntamente con fenobarbital. Además, debido a la potenciación de los efectos adversos ya mencionados, también se debe evaluar el retiro de clonazepam. Además según la ILAE, si no existe respuesta a 3 o más FAE es porque es refractario al tratamiento anticonvulsivante (Panayiotopoulos, 2005), por lo que esta

paciente debería ser derivada al nivel de especialidad y entrar en la categoría GES “Epilepsia Refractaria al Tratamiento”.

Otra posible explicación de la ineffectividad del tratamiento es la farmacorresistencia por causas genéticas. Es por esto que en casos como este sería interesante realizar un análisis farmacogenético, ya que es posible que la paciente presente resistencia farmacológica debido a una mutación en genes que codifican para proteínas que participan en la farmacocinética y/o farmacodinamia de los medicamentos antiepilépticos (Saldaña-Cruz y col, 2013).

Durante el SFT se observó también que las crisis de esta paciente se desencadenan principalmente por estados nerviosos, por lo que se le recomendó asistir al programa de “Salud Mental” del Hospital de Quintero, con el fin de recibir orientación y apoyo para controlar sus emociones y así contribuir a disminuir el número de crisis y de paso mejorar la calidad de vida de esta paciente.

Evidentemente este es un caso que necesita seguimiento de parte de un grupo integral y multidisciplinario de profesionales de la salud, donde sin duda el químico farmacéutico tiene un rol fundamental.

8. Evaluación de la Seguridad del Tratamiento

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo mediante el análisis de los perfiles hepáticos y de las sospechas de reacciones adversas

De un total de 19 pacientes a los cuáles se realizó el seguimiento farmacoterapéutico, sólo 1 presentó reacciones adversas a medicamentos (RAM), este caso se analizará con detención en la sección Detección de PRM.

El perfil hepático de los pacientes (n= 20) se presenta en las tablas 10a y 10b. Existió sólo un caso en el que debido a una mala extracción de la muestra no se pudo obtener el resultado (paciente JPN).

Tabla 10(a). Perfil hepático por paciente

Paciente	Bilirrubina Total (0-1mg/dL)	Fosfatasa Alcalina (35-104 U/L)	GPT (ALT) (10-35U/L)	GOT (AST) (3-31 U/L)	GGT (5-39 U/L)	Fecha del Examen
DVO	0,24	83	16,5	18,5	65,2	29-07-2013
MBC	0,48	62	20,9	20,5	27,6	29-07-2013
MRR	0,4	105	17,8	21,1	35,8	12-08-2013
NBA	0,23	113	30,3	20,7	39,4	12-08-2013
AOR	0,19	99	16,1	17,4	52,5	12-08-2013
JFS	0,25	119	14,3	16,4	87,6	12-08-2013
CRL	0,27	99	13,1	15,6	69,5	19-08-2013
AFF	0,51	145	13,1	18,6	40,7	19-08-2013
RVM	0,17	128	11,9	17,9	73,6	19-08-2013
MFF	0,17	53	17,6	16,9	49	19-08-2013
VTR	0,2	125	22,2	19,6	46,8	26-08-2013

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, ALT: alanino-aminotransferasa, GOT: transaminasa glotámicooxalacética, AST: aspartato-aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

Tabla 10(b). Perfil hepático por paciente

Paciente	Bilirrubina Total (0-1mg/dL)	Fosfatasa Alcalina (40-129U/L)	GPT (ALT) (10-50U/L)	GOT (AST) (3-37 U/L)	GGT (10-66 U/L)	Fecha del Examen
HGA	0,21	118	16,9	23,1	74,2	29-07-2013
SAP	0,24	56	13,6	14,4	15,2	05-08-2013
SGS	0,33	150	12,5	15,9	72,2	12-08-2013
MOP	0,34	64	21,2	20,4	26,4	12-08-2013
FGV	0,69	80	79	44,3	97,1	19-08-2013
BFO	0,16	80	20,8	21,1	57	19-08-2013
JIP	0,37	105	20	19	25,3	26-08-2013
MPR	0,54	84	24,4	17	72,7	09-09-2013
GLS	0,31	67	15,5	17,5	56,2	09-09-2013

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, ALT: alanino-aminotransferasa, GOT: transaminasa glotámicooxalacética, AST: aspartato-aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

Las enzimas hepáticas se miden para evaluar si existe lesión a nivel hepático, pero no indican la gravedad de la ésta (García y Zurita, 2010).

Según Tejada (2010), se considera una RAM hepática cuando existe al menos una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- GPT se encuentra elevada 2 veces por sobre el límite superior
- La bilirrubina directa se encuentra elevada más de 2 veces por sobre el límite superior
- Aumento de GOT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, siempre que uno de ellos supere más de 2 veces el límite alto de la normalidad

Cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede provocar algún tipo de lesión hepática, sin embargo, el factor más importante en el desencadenamiento de RAM hepáticas es la susceptibilidad individual, donde la variabilidad genética tiene un rol fundamental (Tejada, 2010). Esta susceptibilidad depende tanto de factores genéticos (polimorfismos) como adquiridos, los cuáles pueden generar inducción o inhibición de citocromos o interferir con los sistemas enzimáticos detoxificadores (Tejada, 2010).

Si bien en las tablas 10a y 10b se observan 14 casos (70%) en que los pacientes presentan niveles de enzimas hepáticas alteradas, según los criterios expuestos, no existen reacciones adversas hepáticas en ninguno de los pacientes. Sin embargo, no es posible descartar la presencia de polimorfismos en enzimas metabolizadoras de los FAE utilizados ya que no se realizó un estudio de tipo genético en estos pacientes.

Sin embargo, es posible notar que por el uso crónico de FAE los niveles de la mayoría de los pacientes se encuentran fuera de los rangos normales, lo cual concuerda con la literatura (Lesmes y Albañil, 2013).

9. Detección de PRM

Los PRM son el núcleo de acción del seguimiento farmacoterapéutico (Herrera, 2003). En el año 2002, durante el Segundo Consenso de Granada se definió el término PRM como *“problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”* (Comité de Consenso, 2002).

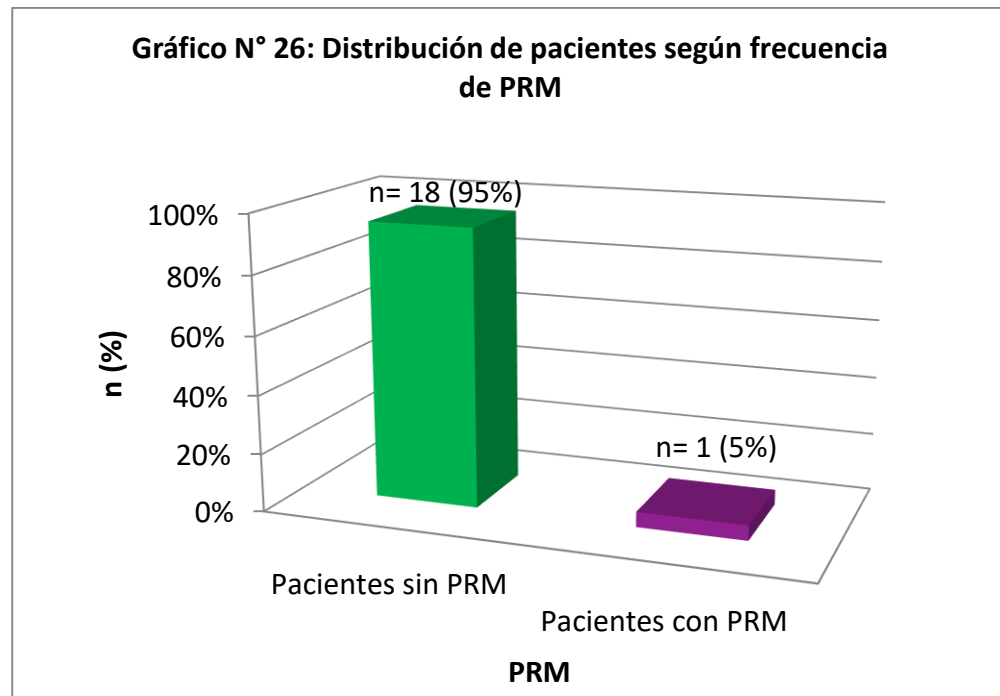
Durante este Consenso se redefinieron los distintos tipos de PRM:

Tabla 11. Clasificación de PRM Según el Segundo Consenso de Granada

Necesidad	PRM1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir el medicamento que necesita.
	PRM2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	PRM3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	PRM4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	PRM5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	PRM6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Fuente: Comité de Consenso. 2002. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*, 43:3-4, 175-184.

De acuerdo a esto, luego de realizar el seguimiento farmacoterapéutico y mediante la ficha sistemática de identificación de PRM (ANEXO 17), se pudo establecer que sólo un 5% de los pacientes poseen problemas relacionados con medicamentos (Gráfico N°26).



Este único paciente con PRM (5%) corresponde a un paciente (NBA) con polifarmacia y que además de presentar epilepsia, es tratada por depresión, crisis de pánico, diabetes mellitus tipo 2, gota, hipertensión arterial y obesidad mórbida. Cabe señalar que antes de la intervención, se encontraba en tratamiento con CBZ 200 mg cada 8 horas y al tomar el nivel plasmático de este medicamento el resultado fue inferior a 3 ug/mL (4 - 12 ug/mL), lo que es menor a lo esperado de acuerdo con el rango establecido por el Hospital Dr. Gustavo Fricke y por Patsalos y col (2008). Al calcular los mg/peso/día a partir de este valor, equivale a una dosis de 5,7mg/peso (8 – 16 mg/kg), inferior a lo recomendado (Flórez 1997). Asimismo, según el test de Morisky-Green este paciente pertenece al grupo adherente al tratamiento, de modo que el PRM que presenta corresponde a inefectividad cuantitativa de la medicación (PRM 4). A partir de estos resultados, se realizó la intervención correspondiente con el médico tratante, quien aumentó la dosis de 600 mg diarios en 3 tomas, a 1000 mg diarios en las mismas 3 tomas (400 mg – 200 mg – 400 mg).

Es importante destacar que el aumento de dosis de los medicamentos anticonvulsivantes debe ser de forma gradual para evitar las reacciones adversas

(Hodgson y Kizior, 2013), en este caso, el paciente debía aumentar 100 mg por semana hasta alcanzar la posología final de 400 mg – 200 mg – 400 mg. Sin embargo, sus problemas de memoria hicieron que no recordara las nuevas instrucciones sobre el aumento de dosis de forma escalada, lo que le provocó una descompensación de las crisis, mareos, vértigo, náuseas y sueño excesivo, todas reacciones adversas características de la sobredosificación de CBZ (Flórez, 1997) y que corresponde a un PRM del tipo 5 (Comité de Consenso, 2002). Este evento significó citar al paciente acompañado de un familiar, una vez más (cuarta oportunidad) para explicarles nuevamente la forma en que debe tomar este medicamento. Al mes siguiente el paciente acudió a la Unidad de Farmacia del Hospital de Quintero para informar que al asistir a control con neurólogo, éste determinó que era “intolerante al aumento de dosis de CBZ”, por lo tanto, le indicó volver a la dosis inicial de 200 mg cada 8 horas y agregó FNT al tratamiento en dosis de 100 mg cada 8 horas. Con estos antecedentes se puede establecer que el paciente entonces presenta además un PRM 1 al no recibir el medicamento que necesitaba (Comité de Consenso, 2002). Luego de la asociación, el paciente refirió sentirse mucho mejor ya que disminuyó la frecuencia de crisis.

Pese a que el paciente manifestó sentirse mejor, no se descarta que la sertralina utilizada para el tratamiento de la depresión haya influido de cierta forma en el desencadenamiento de las crisis, ya que según Castaño-Monsalve (2013) tiene un efecto proconvulsivo de alrededor de un 0,1% en dosis terapéuticas.

Finalmente, se recomienda determinar los niveles plasmáticos de FNT un mes después de iniciado el tratamiento, ya que debido a su cinética de orden cero genera una gran variabilidad interindividual, lo que hace más difícil el ajuste de dosis (Armijo y col, 2002).

Sin duda casos como éste son los que requieren de un seguimiento continuo y personalizado, con el fin de generar un registro de los antecedentes y avances que el paciente logra luego de las sesiones con el químico farmacéutico. Dicho registro debe

darse a conocer al médico en caso necesario para así ser un aporte al tratamiento del paciente.

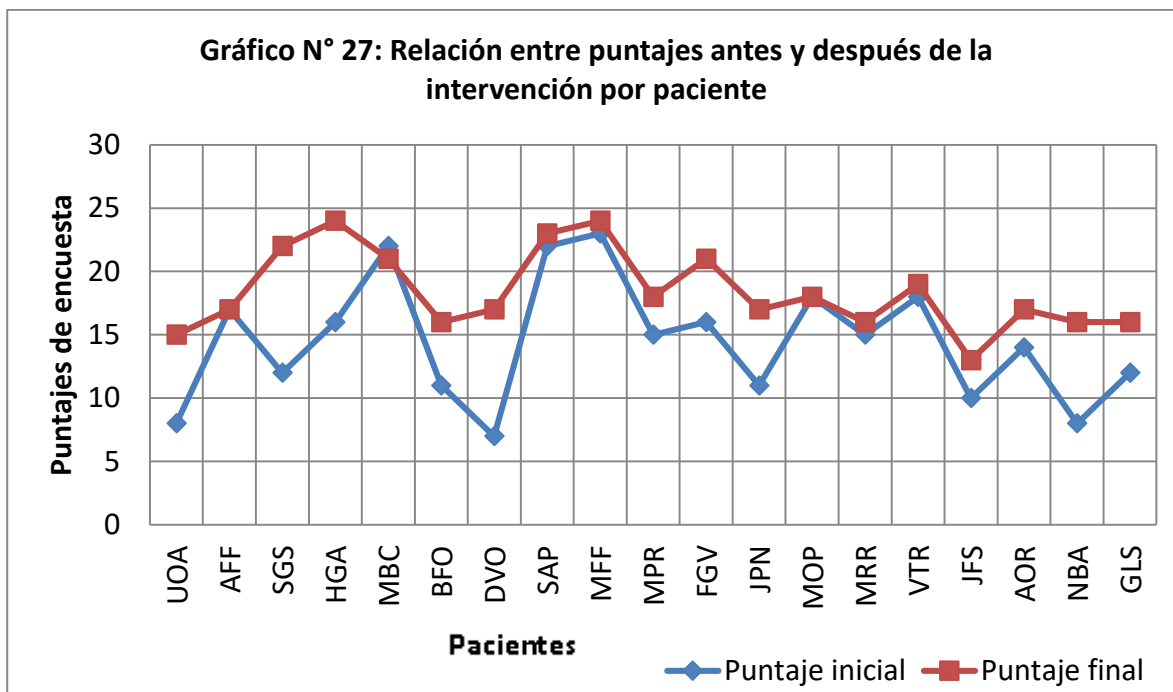
Pese a que se lograron detectar más casos de ineffectividad del tratamiento anticonvulsivante (Gráfico N°20), éstos, para fines de este estudio, no fueron considerados como PRM debido a que los pacientes no eran adherentes a la terapia (Gráfico N°21), y por lo tanto, esta falta de efectividad pudo deberse a que los pacientes no tomaron los medicamentos de la forma adecuada y no debido a problemas relacionados directamente con ellos.

10. Evaluación de la Intervención Farmacéutica

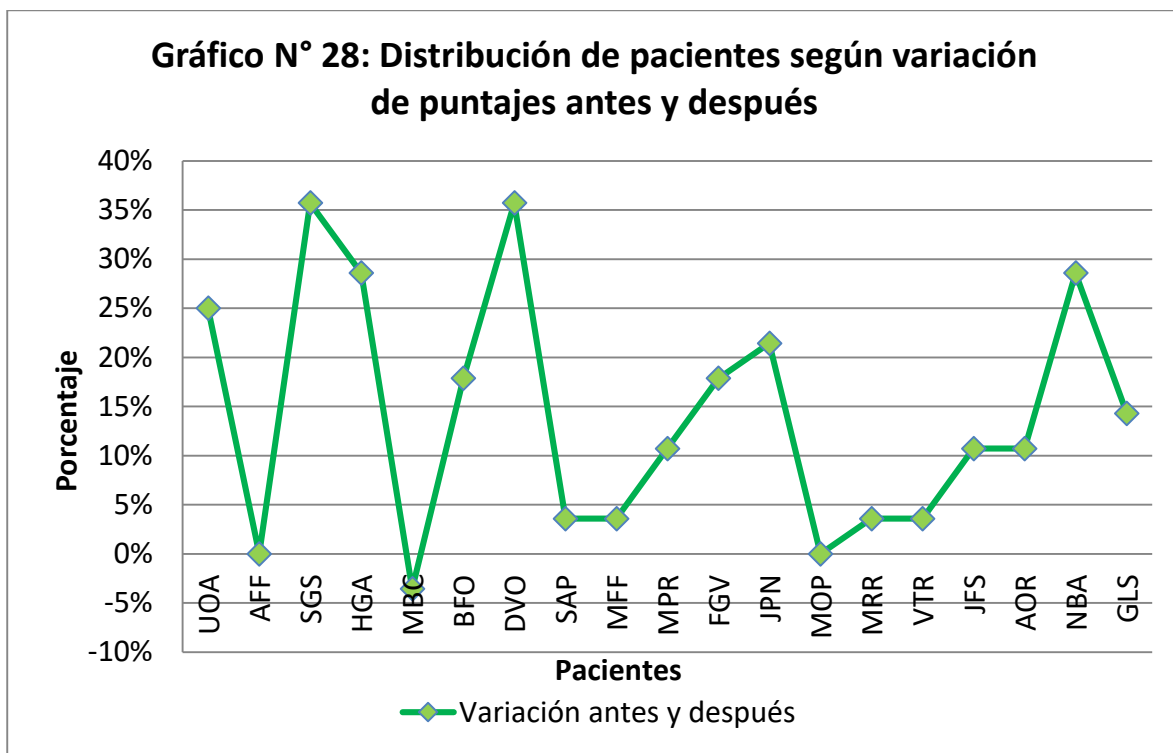
La evaluación de la intervención farmacéutica se realizó a través de una encuesta que fue efectuada durante la primera citación y repetida en la tercera citación (ANEXO 11).

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico STATA/SE versión 11.2, mediante el cual se aplicó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon. Como resultado de este análisis se puede decir que existen diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de los pacientes al inicio y al final del SFT con un valor de probabilidad de p-valor = 0,0004.

En el Gráfico N° 27 es posible observar que la mayoría de los pacientes aumentó su puntaje al responder nuevamente la encuesta (84%), dos se mantuvieron (11%) y sólo un paciente disminuyó su puntaje en comparación con la primera (5%). Esta disminución se explica principalmente por la falta de confianza del paciente en la primera entrevista, mintiendo en algunas respuestas. Luego de terminado el SFT, realizó nuevamente la encuesta y ésta la contestó más sinceramente y por ello el puntaje es menor.



El Gráfico N° 28 muestra la variación porcentual que tuvieron los pacientes al comparar ambas encuestas. En total, el promedio de aumento fue de un 14%.



Alabarce (2007) realizó una encuesta similar a la utilizada en este estudio obteniendo un porcentaje de ganancia de conocimientos de un 32%, sin embargo, los pacientes intervenidos presentaban patologías relacionadas con el riesgo cardiovascular.

Díez y col (2012) en cambio, realizó una intervención educativa a pacientes epilépticos ingresados a la Unidad de Monitorización de Epilepsia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en ella los pacientes obtuvieron cerca de un 20% más de respuestas correctas. En este trabajo, se demuestra que se produjo un impacto favorable estadísticamente significativo, en cuanto a que los pacientes adquirieron mayor conocimiento acerca de su enfermedad y de sus medicamentos, los cuáles serán útiles para mejorar su actitud frente al tratamiento antiepiléptico.

Si se considera el nivel de estudios, en promedio, los pacientes con enseñanza superior incompleta son los que obtuvieron mayor porcentaje de aumento con un 23%, le siguen los pacientes con enseñanza media completa con un 18%, luego los pacientes con enseñanza media incompleta (16%) y finalmente los que menos aumentaron su puntaje fueron los pacientes con enseñanza superior completa con un 11% y los con enseñanza básica completa con un 7%. Con estos resultados podemos observar que, en este estudio, el nivel educacional no influye en la capacidad de los pacientes de integrar nuevos conocimientos acerca de su tratamiento.

En cuanto a la edad, los pacientes mayores de 65 años tuvieron un aumento promedio de un 13% y los menores de 65 años aumentaron un 15%.

El máximo aumento lo obtuvieron dos pacientes con un 35% más de respuestas correctas. Uno de ellos es la paciente resistente DVO, en quien se puso particular énfasis al momento de la educación y las recomendaciones sanitarias. Según este resultado podemos asegurar que el seguimiento tuvo consecuencias positivas en esta paciente, entregándole herramientas que en definitiva contribuyen a mejorar su terapia.

CONCLUSIONES

1. El seguimiento farmacoterapéutico y el monitoreo terapéutico de drogas son dos herramientas útiles y complementarias al momento de evaluar la adherencia, efectividad y seguridad del tratamiento anticonvulsivante.
2. El paciente epiléptico presenta un alto porcentaje de no adherencia al tratamiento, debido principalmente a que olvidan ingerir sus medicamentos en los horarios acordados con el médico tratante.
3. La falta de adherencia al tratamiento es un factor determinante en la efectividad de la terapia. Por lo tanto, el seguimiento farmacoterapéutico continuo y periódico permite mejorar la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes.
4. La Atención Farmacéutica permitió a los pacientes mejorar sus conocimientos acerca de la enfermedad y de los medicamentos anticonvulsivantes, lo que finalmente permitió aumentar la adherencia terapéutica y disminuir la frecuencia de las crisis en los pacientes del estudio.
5. Es esencial para la evaluación cuantitativa del tratamiento la medición anual de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos, especialmente en los pacientes que no logran controlar la enfermedad.
6. La correcta documentación de los datos y antecedentes de los pacientes es fundamental para el éxito del seguimiento farmacoterapéutico, por ello, con este estudio se contribuyó a generar una base de datos y una ficha de registro clínico,

ambos específicos para los pacientes epilépticos, con el fin de que se continúe con la Atención Farmacéutica en el hospital de Quintero.

7. Este estudio que tiene las características de piloto, es un aporte a la farmacoterapia de los pacientes epilépticos que se controlan en el Hospital de Quintero y generó directrices para que un número mayor de pacientes participe de una Atención Farmacéutica personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo C., Miranda C., Campos M., Caraballo R., Carpio A., Cuadra L., De Marinis A., Fandiño J., Forster J., Fuentes D., González S., Gutiérrez J., Min L., Meischenguisser R., Mesa T., Napolitano C., Núñez-Orozco L., Rubio F., Stokes H., de Boer H., Engel P., Fejerman N., Sander L. 2008. Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. <http://www.ibe-epilepsy.org/informe-sobre-la-epilepsia-en-latinoamerica> (página visitada el 11 de diciembre de 2013).
2. Alabarce L. Plan de Atención Farmacéutica para pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular del Hospital de Quintero. Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2007.
3. Alarcón A. 2004. Impacto de la Epilepsia en la Familia. Revista Chilena de epilepsia. 5 n° 1.
4. Alonso-Cerezo C., Herrera-Peco I., Fernández-Millares V., Pastor J., Palacios-Espichan J., Hernando-Requejo V., Ortega G., Sola R. 2011. Antecedentes familiares en epilepsias refractarias al tratamiento. Rev Neurol 52 (9): 522-526.
5. Argimon J. y Jiménez J. 2004. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ra ed. Elsevier España S.A. Madrid. pp 29-32.
6. Arida R., Scorza F., Terra V., Monterazzo R., Cavalheiro E. 2009. Physical exercise in rats with epilepsy is protective against seizures. Evidence of animal studies. Arq Neuropsiquiatr 67(4): 1013-1016.
7. Armijo J. 1997. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, director. Farmacología Humana. Editorial Masson; Barcelona, pp 489-511.
8. Armijo J.A., Adín-Ibarra J., Sánchez-Baglietto N., Vega-Gil N. 2002. Monitorización de los niveles plasmáticos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol 35 (Supl 1): S116-S134.

9. Armijo J. y Herranz J. 2007a. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Rev Neurol* 45 (3): 163-173.
10. Armijo J. y Herranz J. 2007b. Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *Rev Neurol* 45 (4): 236-244.
11. Berg A., Berkovic S., Brodie M., Buchhalter J., Cross H., van Emde W., Engel J., French J., Glauser T., Mathern G., Moshé S., Nordli D., Pouin P., Scheffer I. 2010. Terminología y conceptos revisados para la organización de crisis y epilepsias: informe de la comisión de la ILAE sobre clasificación y terminología, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685.
12. Blaszczyk B., Szpringer M., Czuczwar S., Lason W. 2013. Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacological Reports* 65, 399-409.
13. Bustamante S. 2003. Fármacos Antiepilépticos y Anticonvulsivantes. Biblioteca Virtual Universal. <http://www.biblioteca.org.ar/> (página visitada el 11 de diciembre de 2013)
14. Butler C. y Zeman A. 2008. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 131, 2243-2264.
15. Cabañas M., Longoni M., Corominas N., Sarobe C., Yurrebaso M., Aguirrezábal A., 2002. Obstetricia y ginecología. En: María Cinta Gamundi Planas, editora. *Farmacia Hospitalaria Tomo II*; pp 993-1029.
16. Calvo M., García M., Martínez J., Fernández M. 2002. Farmacocinética Clínica. En María Cinta Gamundi Planas editora. *Farmacia Hospitalaria Tomo II*. pp 625-665.
17. Carrillo A., Jiménez V., Loubat M., Castillo R., Marín F., Carvajal M., Salinas J., Cuadra L. 2002. Estudio descriptivo-comparativo de la calidad de vida de niños, entre 6 y 10 años, con epilepsia refractaria y no refractaria al tratamiento. *Revista Chilena de Epilepsia*. Año 3. N° 3. ISSN 0717-5337.

18. Carrizosa J. y Cornejo W. 2004. Epilepsia curada y controlada. *Rev Mex Neuroci* 319-324.
19. Castaño-Monsalve B. 2013. Antidepresivos en epilepsia. *Rev Neurol* 57:117-22.
20. Comité de Consenso. 2002. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*, 43:3-4, 175-184.
21. Díez B., Fumanal A., Casanovas C., Creus M., Vílchez M., Molinos C., López R., Chies E. 2012 Intervención educativa en pacientes con epilepsia ingresados en la Universidad de Monitorización de Epilepsia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol* 35(1): 12-19.
22. Eddy C., Rickards H., Cavanna A. 2011. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 4(6) 385-407.
23. Faus M. y Martínez F. 1999. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp* 1: 52-61.
24. FDA. Food and Drug Administration. 2013. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Productos con valproato para las convulsiones están contraindicados para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas debido a la disminución en puntajes de cociente intelectual (IC) en niños expuestos. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm351985.htm> (página visitada el 11 de diciembre de 2013)
25. Fernández S., Gómez V., Vallena C. 2007. Tratamiento de la epilepsia durante el embarazo. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. N°169; pp 19-24.
26. García M. y Zurita A. 2010. Transaminasas: Valoración y significación clínica. En: Junta Directiva de la SEGHN, Coordinadores. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Editorial Ergón S.A., España, pp 267-275.

27. Gaudoneix-Taieb M., Beauverie P., Poisson N. 2001. Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas? ADICCIONES vol 13, núm 2, pp 229-234.
28. Goodman M., Durkin M., Forlenza J., Ye X., Brixner D. 2012 Assessing adherence-based quality measures in epilepsy. International Journal for Quality in Health Care. Volume 24, Number 3: pp 293-300.
29. Herranz J. 1999. Problemática social y calidad de vida del niño epiléptico. Procedimientos para objetivarlas y para mejorarlas. Biol Pediatr 39: 28-33.
30. Herrera J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. 2003. Elsevier S.A., Madrid. 453-479.
31. Hesdorffer D., Berg A., Kanner A. 2010. An Update on Antiepileptic Drugs and Suicide: Are There Definitive Answers Yet? Epilepsy Currents. Vol 10. N° 6. pp 137-145.
32. Hill D., Wlodarczyk B., Palacios A., Finnell R. 2010. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Experts Rev Neurother. 10(6): 943-959.
33. Hodgson B. y Kizior R. 2013. Nursing drug handbook. Editorial Elsevier St. Louis, Missouri. pp 923-1201.
34. Jiménez N., Casabó V., Sancho V. 1997. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1era ed. AFAHPE. España. pp V1-V39.
35. Jiménez I., Mora O., Uribe C., Isaza R., Sánchez J., Muñoz A., Cornejo W. 1990. Factores de riesgo en epilepsia: Estudio epidemiológico de casos y controles. Acta Med Colomb 16, 5-17.
36. Johannessen S. y Johannessen C. 2010. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. Current Neuropharmacology 8; 254-267.

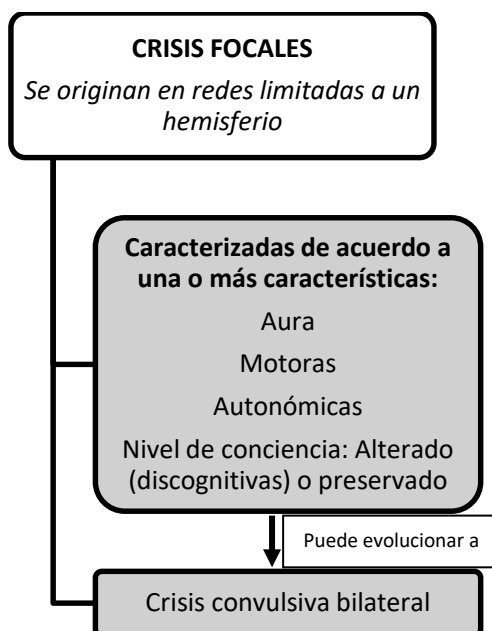
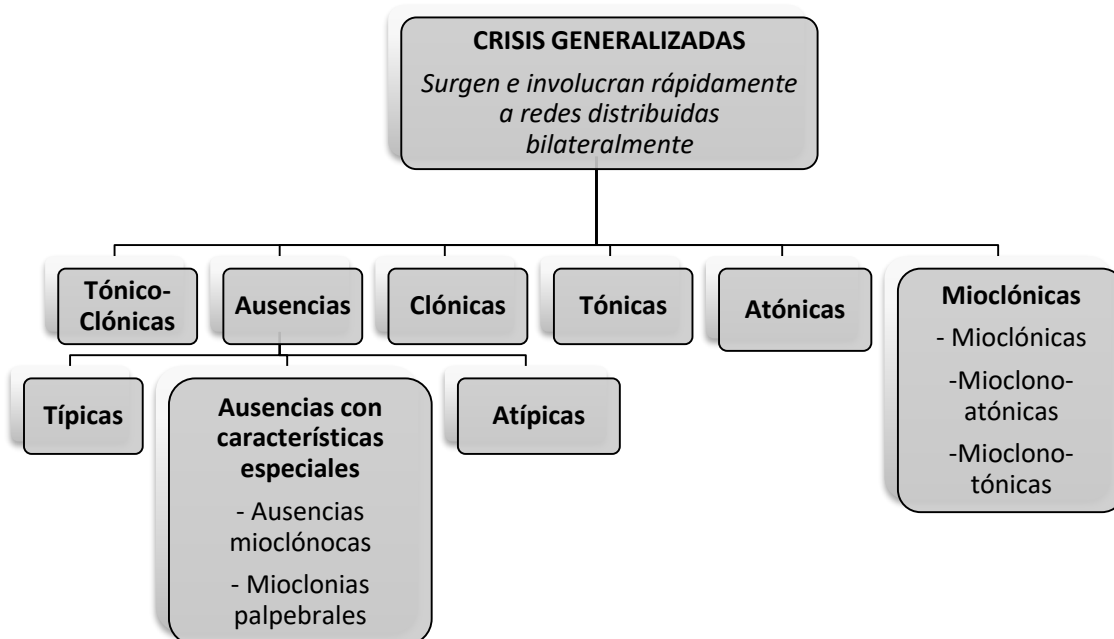
37. Juri C. y Valero I. 1999. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes. Cuadernos de neurología Universidad Católica de Chile. Vol XXIII.
38. Lesmes L. y Albañil M. 2013. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Aten Prim* 6(1) 35-42.
39. Lopes-Cendes I. y Guerreiro C. 2011. Pharmacogenetics: Reality or fiction? Or are we there yet? *Arq Neuropsiquiatr* 69(2-A) 152-152.
40. Lozada-Camacho M. y Cepeda de Romero B. 2003. Evaluación del monitoreo de anticonvulsivantes en un centro de referencia para el tratamiento de la epilepsia en Bogotá. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 32(1), 37-44.
41. Man S., Petersen I., Thompson M., Nazareth I. 2012. Antiepileptic Drugs during Pregnancy in Primary Care: A UK Population Based Study. *PLoS ONE* 7(12): e52339.
42. Martínez-Domínguez S., Labrada-Abella J., Pedrós-Roselló A., López-Gomáriz E., Tenías-Burillo J. 2013. Enfermedad mental, rasgos de personalidad y calidad de vida en epilepsia: estudio control de pacientes mioclónica juvenil y otras epilepsias. *Rev. Neurol.* 56(12): 608-614.
43. MINSAL 2009. Ministerio de Salud. Guía Clínica Epilepsia en el Adulto <http://www.minsal.cl> (página visitada el 11 de marzo de 2013).
44. MINSAL 2013. Ministerio de Salud. <http://www.minsal.cl> (página visitada el 11 de marzo de 2013).
45. Meador K. y Loring D. 2013. Risks of In Utero Exposure to Valproate. *JAMA*; 309(16): 1730-1731.
46. Muñoz J., Parada C., Mondragón I. 2013. Niveles plasmáticos de drogas terapéuticas Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

47. Nakhutina L., Gonzalez J., Margolis S., Spada A., Grant A. 2011. Adherence to Antiepileptic Drugs and Beliefs about Medication Among Predominantly Ethnic Minority Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 22(3): 584-586.
48. Osakidetza-Servicio Vasco de salud. 2011. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. INFAC. Volumen 19. N° 1.
49. Panayiotopoulos C. 2005. *The Epilepsies: Seizures Syndromes and Management.* Oxfordshire (UK): Blandon Medical Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2607> (página visitada el 11 de diciembre de 2013)
50. Patsalos P., Berry D., Bourgeois B., Cloyd J., Glauser T., Johannessen S., Leppik I., Tomson T., Perucca E. 2008. 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*, 49(7): 1239-1276.
51. Park S. y Kwon S. 2008. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J. Clin Neurol* 4: 99-106.
52. Risso M. 2008. Hepatotoxicidad. Enfoque clínico toxicológico. UBA. Universidad de Buenos Aires. <http://www.fmed.uba.ar> (página visitada el 05 de diciembre de 2013)
53. Rodríguez M., García-Jiménez E., Amariles P., Rodríguez A., Faus M. 2008. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 40 (8): 413-417.
54. Rodríguez M., Tamayo M., Rivadeneira F. 2002. Agentes teratogénicos y Teratogenicidad. Colección Derecho a Vivir en Desventaja. Folleto n° 10.
55. Sabaté E. Organización Mundial de la Salud. 2004. Adherencia al los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción. Geneva. Switzerland. ISBN 92 75 325499.

56. Sabater D., Silva M., Faus M. 2007. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ra ed. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada. 9-44pp.
57. Saldaña-Cruz A., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D., García-Zapién A., Flores-Martínez S. 2013. Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. *Rev Neurol* 56(9): 471-479.
58. Saxena V. y Nadkarni V. 2011. Nonpharmacological treatment of epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 14(3): 148-152.
59. Shehata G., Bateh A., Hamed S., Rageh T., Elsorogy Y. 2009. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 5 527-533.
60. Sirven J., Noe K., Hoerth M., Draskowski J. 2012. Antiepileptic Drugs 2012: Recent Advances and Trends. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(9): 879-889.
61. Smith D, Chadwick D 2001. The Management of Epilepsy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*; 70 (suppl II): ii15 – ii21.
62. Tejada F. 2010. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev Clín Med Fam* 3(3): 177-1911.
63. Valente K., y Busatto G., 2012. Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences. *Arq Neuropsiquiatr.* 71(3): 183-190.
64. Vivas C. y Tarchetti M. 2001. Manual de Farmacocinética clínica del SAFarm. pp 124-143.

ANEXOS

ANEXO 1: Clasificación de las crisis epilépticas



ANEXO 2: Características farmacológicas

ANTICONVULSIVANTE	ESPECTRO	MECANISMO DE ACCIÓN	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES
FENITOÍNA	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales.	Inhíbe los canales de sodio y además regula la actividad de la ATPasa Na ⁺ /K ⁺ .	Dosis dependiente: Nistagmo sin diplopía, disartria, ataxia, visión borrosa, diplopía, náuseas vómitos, somnolencia, alteraciones mentales. Dosis independiente: hiperplasia gingival, hipertricosis, depleción del ácido fólico.	Reduce niveles séricos de: carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato. Aumenta los niveles séricos de fenobarbital. Los niveles de fenitoína son aumentados por: felbamato, topiramato, amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida y omeprazol. Los niveles de fenitoína son disminuídos por: vigabatrina, rifampicina y ácido fólico.
FENOBARBITAL	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, convulsiones febriles, mioclonías.	Facilita la acción del GABA, uniéndose al canal de cloro que se encuentra en el receptor GABA _A y prolongando el tiempo de apertura del canal.	Somnolencia, sedación, incapacidad para concentrarse, pobre rendimiento escolar y depresión.	Reduce los niveles séricos de: carbamazepina, etosuximida, ácido valpróico, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato. La fenitoína, el ácido valpróico y el felbamato aumentan los niveles de fenobarbital.
ÁCIDO VALPROICO	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias y mioclonías.	Inhíbe canales de sodio y facilita la acción del GABA aumentando su síntesis y disminuyendo su degradación.	Trastornos gastrointestinales, aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación.	Aumenta la concentración de: fenobarbital, lamotrigina, fenitoína y carbamazepina. Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina reducen forma importante los niveles de ácido valproico.
CARBAMAZEPINA	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales.	Inhíbe la entrada de sodio bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia.	Náuseas, cefaleas, mareo, somnolencia, diplopía, vértigo, ataxia, vómitos, astenia.	Disminuye los niveles de felbamato, lamotrigina, ácido valproico. A su vez fenitoína, fenobarbital y primidona pueden reducir los niveles de carbamazepina

(Armijo, 1997)

ANEXO 3: Características Farmacocinéticas

	a	b	a	b	a	b	a	b
	CBZ		FNT		ACV		FB	
ABSORCIÓN								
f(%)	80	85--90	>95	85 -- 90	>95	100	90	100
tmax (hr)	2--8	3 -- 8	3 -- 12	4 -- 7	1--4	0,5 - 1,5	1 -- 6	1 -- 3
DISTRIBUCIÓN								
Vd (L/kg)	0,8 -- 1,4	0,8 -- 1,4	0,8 -- 1	0,6 -- 0,8	0,1 -- 0,3	0,1 -- 0,5	0,6 -- 1	0,6
UPP (%)	75	50 -- 90	90	69 -- 95	85 -- 95	90 - 95	50	50
ELIMINACIÓN								
t1/2 (hr)	10 -- 40	10 -- 30	15 -- 120	8 -- 60	6--18	8 -- 18	50 - 120	53 - 140
%renal (inalterado)	<1		<5	<5	<4		20 - 50	20 - 40
% metabolizado P-450	65		90		10		30	
% metabolizado UDPGT	15		<1		40	PREFERENTE	<1	
metabolitos activos	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO
CINÉTICA	TD	TD	DDC	DDC	DDD	DDD	L	
INTERACCIONES								
inductor	SI	autoinducción	SI		SI		SI	
es inducido	SI		SI		SI		SI	
DOSIS/ DIA (mg/kg)								
inicial			15 -- 20		15 - 20		15 - 20	
de mantenimiento	8 -- 16		4 -- 6		20 - 30		2 -- 3	
NIVELES SÉRICOS								
lop (mg/l) habitual (monoterapia)	4 -- 8	6 -- 12	5 -- 15	10 -- 20	50 - 100	50 - 150	15 - 25	10 -- 40
lop (mg/l) resistente	8 -- 12		15 -- 25		100 - 150		25 - 40	
CMT (mg/l)	> 8		>20	20	>100?		>30	
TE (días)	>15		>30		>30		>30	

UDPGT: uridín-difosfoglucuronil-transferasa. TIPO DE CINÉTICA: L: lineal; TD: tiempo-dependiente por autoinducción; DDC: dosis-dependiente creciente por saturación del metabolismo; DDD: dosis-dependiente decreciente por saturación de la unión a proteínas plasmáticas. f: fracción de absorción; lop: intervalo óptimo de niveles séricos; CMT umbral tóxico; TE: tiempo al que

(a) Armijo, 1997; (b) Jiménez y col, 1997

ANEXO 4: Clasificación de los medicamentos según su teratogenicidad

Tipo A	Los estudios controlados en embarazadas no muestran riesgo para el feto.
Tipo B	No existe evidencia de riesgo en humanos, aunque hayan podido observarse en animales.
Tipo C	Se desconoce el riesgo. No existen estudios en humanos y los resultados de los estudios en animales no son concluyentes. El beneficio puede justificar el riesgo
Tipo D	Existe evidencia de riesgo fetal. Los datos de investigación o de post marketing han mostrado riesgo fetal, pero el beneficio del paciente puede superar el riesgo.
Tipo X	Contraindicado en el embarazo. Los estudios en animales, humanos, de investigación o de post marketing han demostrado un riesgo fetal que supera el posible beneficio del paciente.

Cabañas M., Longoni M., Corominas N., Sarobe C., Yurrebaso M., Aguirrezábal A., 2002. Obstetricia y ginecología. En: María Cinta Gamundi Planas, editora. Farmacia Hospitalaria Tomo II; pp 993-1029.

ANEXO 5: Características teratogénicas

Medicamento	Clasificación Según FDA	Riesgo (IC 95%)	Tipo de Malformaciones	Mecanismo Propuesto	Observaciones
Ácido Valproico (ACV)	D*	5,7 - 16,8%	Defectos en el tubo neural, hendiduras en el paladar, y labios, anomalías cardiovasculares, defectos genitourinarios, retraso en el desarrollo, los defectos del miembro, desórdenes endocrinológicos, autismo y reducción de las habilidades cognitivas y la memoria	El mecanismo teratogénico sugerido indica que el ACV interfiere con el metabolismo del ácido fólico en el embrión inhibiendo la transferencia del grupo formil, lo que finalmente se traduce en el incremento de los niveles de tetrahidrofolato y la disminución de los niveles de 5-formil y 10-formiltetrahidrofolato.	Riesgo dosis dependiente
Fenitoína (FNT)	D	0,7 - 7,4%	Síndrome hidantoínico fetal (pliegues epicánticos, hipertelorismo, puentes nasales planos, punta de la nariz respingada, labios amplios y prominentes, hipoplasia digital, retardo en el crecimiento intrauterino y retardo mental), defectos en el septo ventricular, hipospadia y defectos en los pies	El mecanismo teratogénico propuesto más aceptado sugiere que la FNT al bioactivarse mediante el CYP450 genera un metabolito arenóxido altamente reactivo. Cuando la tasa de bioactivación excede la capacidad de detoxificación del organismo, el centro electrofílico de la molécula es capaz de unirse covalentemente a sitios nucleofílicos en las macromoléculas fetales, como por ejemplo los ácidos nucleicos.	
Carbamazepina (CBZ)	D	2,2 - 5,7%	Defectos en el tubo neural, anomalías cardiovasculares, urinarias y hendidura de paladar. Puede también inducir un patrón de anomalías congénitas de menor importancia, retraso del desarrollo y un retardo en el crecimiento intrauterino	En gran parte desconocido. Estudios en ratones indican que posiblemente la CBZ se biotransforma generando un metabolito reactivo llamado carbamazepina-10-11-epóxido, el cual podría ser el responsable de las malformaciones.	Su potencial teratogénico es menor comparado con los demás anticonvulsivantes de primera línea
Fenobarbital (FNB)	D	2,9 - 6,5%	hipoplasia de la válvula mitral, tetralogía de Fallot y retraso en el crecimiento intrauterino	En gran parte desconocido. Se ha demostrado que este medicamento es inductor de la familia 2B del CYP450 y produce estrés oxidativo generando radicales superóxido. Estos, a su vez, dan lugar a la producción de radicales hidroxilo, los cuales se unen a la base nitrogenada guanina generando la 8-oxodeoxiguanina. Esta unión finalmente causa transversiones de guanina-citocina (GC) a timina-adenina (TA) en la cadena de ADN.	

*Para el tratamiento de la migraña, su clasificación es categoría X. Referencias: FDA, 2013; Hill y col., 2010; Fernández y col, 2007; Meador y Loring, 2013.

ANEXO 6: Variantes en los genes CYP2C9 y CYP2C19 con relevancia funcional en el metabolismo de fármacos antiepilépticos.

	Variante	Efecto en la actividad enzimática	Fármaco antiepiléptico metabolizado
CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853	Actividad del 4-6%	Fenitoína Ácido Valproico
	CYP2C9*3 rs1057910	Actividad del 16-20%	
	CYP2C9*5 rs28371686	Disminución	
	CYP2C9*6 rs9332131	Actividad nula	
	CYP2C9*8 rs7900194	Disminución	
	CYP2C9*11 rs28371685	Disminución	
CYP2C19	CYP2C19*2 rs4244285	Actividad nula	Fenitoína Fenobarbital Mefobarbital Clobazam Diazepam
	CYP2C19*3 rs4986893	Actividad nula	
	CYP2C19*5 rs17882687	Actividad nula	
	CYP2C19*9 rs17884712	Disminución	
	CYP2C19*10 rs6413438	Disminución	
	CYP2C19*16 rs55640102	No se conoce	

Fuente: Saldaña-Cruz A., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D., García-Zapién A., Flores-Martínez S. 2013. Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. Rev Neurol 2013; 56(9): 471-479. (Adaptado)

ANEXO 7: Variantes en los genes CYP3A4 y CYP3A5 con relevancia funcional en el metabolismo de fármacos antiepilépticos.

	Variante	Efecto en la actividad enzimática	Fármaco antiepiléptico metabolizado
CYP3A4	CYP3A4*1B rs2740574		Carbamazepina
	CYP3A4*16 rs12721627	Decremento	
	CYP3A4*18 rs28371759	No se conoce	
	CYP3A4*20 rs67666821	Actividad nula	
CYP3A5	CYP3A5*5 rs776746	No se conoce	
	CYP3A5*6 rs10264272	Nula o poca actividad	

Fuente: Saldaña-Cruz A., Sánchez-Corona J., Márquez de Santiago D., García-Zapién A., Flores-Martínez S. 2013. Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: implicación de variantes genéticas en citocromos P450. Rev Neurol 2013; 56(9): 471-479.

ANEXO 8: Consentimiento Informado

“Evaluación del tratamiento anticonvulsivante en pacientes epilépticos mayores de 15 años inscritos en el Consultorio Adosado al Hospital Adriana Cousiño de Quintero”

Información sobre el estudio

El presente Consentimiento Informado es para permitir el uso de sus datos y la información referente a su enfermedad “EPILEPSIA” desde la ficha clínica, en beneficio de su tratamiento anticonvulsivante.

El Investigador Principal del estudio es la Srta. Ximena Osandón Jofré, Interna de la carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

Este estudio ha sido encargado por la Srta. QF Carla Frez Díaz y la Prof. Patricia Acuña Johnson, académico de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso y su ejecución ha sido aprobada por el Comité Ético Científico de la misma Facultad.

Introducción.

La Srta. Ximena Osandón, le entregará toda la información que usted requiera y lo (a) invitará a participar del presente estudio. En caso de existir dudas, palabras o términos que usted no entienda, puede inmediatamente solicitar le explique o aclare sus dudas.

Propósito del estudio.

La presente investigación tiene por objetivo determinar si las dosis del tratamiento anticonvulsivante que usted recibe se indican en función de la medición periódica de dichos fármacos en la sangre.

Voluntariedad.

Usted no está obligado (a) a participar en este estudio si no lo desea, su participación es voluntaria. En caso de no participar, ello no tendrá ninguna consecuencia para usted. Si usted decide participar y después cambia de opinión, puede retirarse del estudio sin consecuencias para usted.

En caso de decidir formar parte este estudio, le sugerimos se haga aconsejar por personas de su confianza.

Período del estudio.

El estudio se desarrollará entre los meses de mayo a noviembre del 2013. Su participación consiste sólo en asistir a charlas de orientación y educación sobre la epilepsia y el tratamiento de ésta.

Riesgos.

El participar del presente estudio no involucra ningún riesgo para usted ni para la salud de su familia. Tampoco implica recibir ningún tipo de beneficio en esta etapa.

Beneficios.

Su participación en el presente estudio será de gran utilidad para evaluar si su tratamiento se está realizando de manera adecuada, y también para detectar posibles problemas relacionados con los medicamentos que está consumiendo y tomar medidas en pos de mejorar su salud y calidad de vida, si fuese necesario.

Pago o beneficios económicos.

Participar en el presente estudio no incluye la entrega de ningún pago, ni económico ni de otra índole.

Confidencialidad.

La Srta. Ximena Osandón Jofré alumna interna de Química y Farmacia se compromete a no divulgar la identidad ni los datos personales ni familiares de ninguna de las personas que acepten participar en el estudio, ni de las personas que rehúsen participar en éste.

Resultados.

Los resultados de este estudio serán publicados manteniendo la confidencialidad de las identidades de quienes participen. Asimismo, los resultados obtenidos serán dados a conocer a los profesionales responsables de su tratamiento con el fin de contribuir a la toma de decisiones para mejorar el control de su enfermedad.

Derecho a rehusar participar o a retirarse del estudio.

Como se le indicó anteriormente, es necesario insistir en que usted no está obligado a participar de este estudio si no lo desea. Además, usted puede dejar de participar en cualquier momento que lo desee. Esta es su elección, y sus derechos serán respetados.

Si tiene cualquier duda, la puede plantear ahora a quien se encuentra frente a usted en este momento, o puede hacerla más tarde. En caso de querer contactarse con el investigador principal, puede hacerlo al correo electrónico carla.frez@redsalud.gov.cl o al teléfono 2578926.

Si usted desea obtener información acerca de la autorización de ejecución del presente estudio debe comunicarse con el Comité Ético Científico de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, fono 32-2508416 de lunes a viernes de 9:30 Hrs. A 16:00 Hrs. Correo electrónico: patricia.acuna@uv.cl

Certificado de Consentimiento

Participante:

He leído la información anteriormente mencionada, o se me ha leído. He tenido la oportunidad de hacer preguntas al respecto y todas me han sido contestadas de manera satisfactoria. Consiento voluntariamente a participar en esta investigación.

Nombre del participante:

Firma del participante

Fecha de firma:**Investigador:**

He leído con precisión la hoja de información para el potencial participante. Confirmando que al participante se le dio la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio, y todas le han sido contestadas correctamente y de la mejor manera. Confirmando que la persona no ha sido obligada a dar su consentimiento, y que su decisión ha sido tomada libre y voluntariamente.

Se le ha entregado una copia de este consentimiento informado al participante.

Nombre de la investigadora: Ximena Osandón Jofré

Firma de la investigadora:**Fecha de firma:**

Firma Director (a)

Firma Co-Director (a)

ANEXO 9: Acta de aprobación del Comité de Bioética



CBI – Facultad de Farmacia

ACTA DE EVALUACIÓN 02/2014

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, conformado por Sergio Blaimont, Asesor Jurídico externo y los académicos de esta facultad Rafael Jiménez, María Fernanda Cavieres y Mariane Lutz, declaran haber evaluado el protocolo experimental del proyecto de tesis **“Evaluación del tratamiento anticonvulsivante en pacientes epilépticos mayores de 15 años inscritos en el consultorio adosado al hospital “Adriana Cousiño” de Quintero”**, presentado por la alumna regular de la carrera de Química y Farmacia Srta. Ximena Osandón Jofré, dirigido por la QF Carla Frez y codirigido por la profesora Patricia Acuña.

Para su evaluación, el CBI revisó los siguientes antecedentes:

1. *Formulario de solicitud para la aprobación de investigación que involucre al ser humano como sujeto de experimentación, uso de muestras humanas o uso de datos personales* – Universidad de Valparaíso.
 - Aspectos revisados: resumen del proyecto, marco teórico, hipótesis, objetivos
 - Materiales y métodos
 - Justificación de la metodología y relevancia del proyecto
 2. *Consentimiento informado*, reformulado por la investigadora de acuerdo a las observaciones hechas por el Comité.
 3. *Otros Anexos:*
 - Ficha horario de medicamentos y control de crisis
 - Mini-Mental Status Examination
 - Encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica pre-atención / post-atención
 - Calidad de vida en epilepsia – QOLIE-31 (Versión 1.0)
 - Cuestionario inicial
1. En la evaluación bioética del proyecto, el CBI consideró adecuados los siguientes aspectos:
1. **El proyecto evaluará una práctica clínica cuyo propósito será conocido por los pacientes y que, potencialmente pudiendo ocasionar un grado de malestar,**

beneficiará directamente a los pacientes participantes en el estudio (Puntos 1 a 5 del formulario).

El estudio evalúa la terapia anticonvulsivante en pacientes epilépticos que utilizan ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y/o fenitoína.

El estudio incluye una toma de muestra de sangre, la cual se realizará por personal técnico paramédico del hospital experto en toma de muestras, regido por procedimientos internos validados. Posterior a la toma de muestra se ofrecerá una pequeña colación a cada paciente (en ayunas), además de la administración de la dosis del anticonvulsivante correspondiente.

La información obtenida de las muestras permitirá conocer los niveles plasmáticos de los medicamentos anticonvulsivantes que consume y con dicha información se podrá evaluar su terapia desde el punto de vista farmacológico, lo que será un aporte al momento de personalizar su tratamiento.

Al participar de un plan de atención farmacéutica, el paciente se beneficiará con los conceptos aprendidos, lo cual influirá directamente en la adherencia a su tratamiento farmacológico.

La medición de Cp de anticonvulsivantes está indicada en la Canasta de Prestaciones de las Garantías Explícitas en Salud (GES) de los pacientes epilépticos por lo menos una vez al año, de tal forma que esta toma de muestra permitirá cumplir esta garantía del hospital.

2. El proyecto considera una metodología adecuada de reclutamiento y selección de pacientes participantes en el estudio (Punto 6 del formulario).

Los pacientes serán pesquisados al momento de retirar sus medicamentos anticonvulsivantes en el Consultorio adosado al Hospital Quintero por parte de las auxiliares de farmacia y al auxiliar de servicio de apoyo a farmacia. Su selección será a partir de los criterios de inclusión de este estudio: pacientes mayores de 15 años que utilicen ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y/o carbamazepina para el tratamiento de sus crisis convulsivas y que además estén de acuerdo con participar en el estudio y firmen el consentimiento informado. En el caso de que el paciente no retire sus medicamentos personalmente, este consentimiento podrá ser firmado por el tutor responsable de administrarle los medicamentos.

3. El uso de datos personales considerado en el estudio será realizado bajo consentimiento informado y su obtención no vulnera la dignidad de los pacientes, asegurando confidencialidad (Puntos 12 al 15 del formulario).

Se obtendrán datos a partir de:

- Mini-Mental Status Examination
- Cuestionario inicial para obtención de datos sociodemográfica
- Encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica: aplicada en la primera y última educación

- QOLIE-31: para evaluar la calidad de vida de los pacientes epilépticos.

Los datos personales de los pacientes son confidenciales, tal y como se especifica en el Consentimiento Informado y estos serán obtenidos por la interna Ximena Osandón, quien los tabulará y registrará generando una base de datos personal. Esta información será utilizada por los investigadores con el fin de optar al título de Químico Farmacéutico. Los datos se codificarán en clave, debiendo haber otro lugar para guardar los nombres.

4. El proyecto declara que el diseño del estudio considera la inclusión de individuos vulnerables (Punto 16 del formulario).

La protección de los individuos vulnerables se basa en el Consentimiento Informado, donde la investigadora Ximena Osandón se compromete a no divulgar la información personal de los pacientes mediante la firma del documento, que también será firmado por Carla Frez y Patricia Acuña.

La metodología planteada responde a los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento antiepiléptico recibido por los pacientes adultos inscritos en el Consultorio Adosado al Hospital "Adriana Cousiño" de Quintero con el fin de contribuir a la optimización y personalización de la terapia.

Objetivos Específicos:

1. Detectar, prevenir y solucionar posibles problemas relacionados con los medicamentos anticonvulsivantes ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.
2. Realizar un perfil de concentraciones plasmáticas de ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital de los pacientes voluntarios que acepten participar, con el fin de establecer el rango terapéutico de referencia individual.
3. Apoyar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento anticonvulsivante a través del diseño de un programa de atención farmacéutica, principalmente orientada a la educación, que se realizará al paciente y/o a su tutor.

5. Justificación de la metodología y relevancia del proyecto:

De la revisión de fichas clínicas se obtendrán datos del tratamiento de cada paciente. Esto podría ser reemplazado por una entrevista tipo a cada uno; sin embargo, puede encontrarse la limitante de que el paciente o tutor no sepa o haya olvidado algunos datos necesarios.

De la toma de muestra de sangre se obtendrán las Cp de cada anticonvulsivante, cuyo dato debe ser actual. Podría aceptarse hasta un mes de antigüedad; sin embargo, como este tipo de exámenes se realiza en otro hospital, este dato no se encuentra disponible en el Hospital de Quintero. Cabe mencionar que lo ideal habría sido tomar

una segunda muestra posterior a la educación para evaluar con resultados objetivos la atención farmacéutica; sin embargo, se consideró no realizarla debido a que esto podría significar un mayor estrés para el paciente.

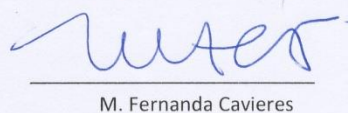
III. En la valoración bioética del proyecto, el Comité no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.

IV. Por lo anterior, el Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia APRUEBA el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto de tesis de pregrado, por el período de ejecución contemplado en el mismo.

Firman el Acta los miembros del Comité:



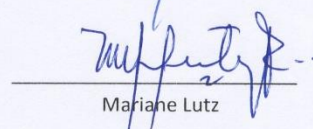
Sergio Blaimont



M. Fernanda Cavieres



Rafael Jiménez



Mariane Lutz

Valparaíso, 6 de enero de 2014.

ANEXO 10: Cuestionario Inicial

PACIENTE:.....nºFICHA:.....FECHA:.....

RUT:.....

El objetivo de esta encuesta es obtener información acerca de su entorno social, su estado de salud actual y cómo administra sus medicamentos. Marque con una **X** y rellene donde corresponda:

❖ **Datos sociodemográficos:**

Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Estado civil: _____

Sexo: F _____ M _____

1. ¿Con quién vive? SOLO: _____ ACOMPAÑADO: _____

¿Con quién? _____

2. Escolaridad E. Básica _____ E. Media _____ E. Superior _____

Completa _____ Incompleta _____

¿En qué se desempeñó durante su vida?

❖ **Enfermedades Familiares:**

3. ¿Usted posee algún familiar directo con enfermedad crónica? ¿Cuál/es?

PADRE _____ MADRE _____

HERMANOS _____ HIJOS _____

4. ¿Usted o alguno de sus familiares directos presenta alergia a algún tipo de medicamento o alimento? ¿Cuál/es?

SI _____ NO _____

No recuerda _____

❖ **Hábitos:**

5. Fumador: SI _____ NO _____ ¿Cuántos cigarros al día? _____

6. Ex Fumador: SI _____ NO _____ ¿Hace cuanto? _____
7. ¿Realiza algún tipo de actividad física? Por ejemplo, caminar o subir escaleras por 30min tres veces a la semana, etc. SI _____ NO _____
8. ¿Usted pertenece o asiste a algún tipo de club o asociación? SI _____ NO _____ ¿Cuál? _____

❖ **Riesgo de PRM**

9. ¿Cumple con los horarios indicados al tomar sus medicamentos? SI _____ NO _____
10. ¿Vino a su último control médico? SI _____ NO _____
11. ¿Se acuerda de llevar sus medicamentos cuando sale de su casa? SI _____ NO _____
12. ¿Piensa que toma muchos medicamentos? SI _____ NO _____
13. ¿Usted solo se encarga de tomar sus medicamentos? SI _____ NO _____
¿Quién le ayuda? _____
14. ¿Toma el o los medicamentos a la misma hora todos los días? SI _____ NO _____
15. ¿Qué hace con los medicamentos que no toma?
Los guarda _____ Los elimina _____ Los cambia _____ Los vende _____ Los devuelve _____
16. ¿Cambia por su cuenta los medicamentos o indicaciones dadas por su médico? SI _____ NO _____

❖ **Ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas:**

17. ¿Cómo prefiere usted que sea su medicamento?
Sólido _____ Líquido _____ Otra forma _____
18. ¿Cómo diferencia los medicamentos que usted está tomando?
Color _____ Tamaño _____ Nombre genérico _____ Envase _____
19. ¿Encuentra cómodo los envases donde vienen los medicamentos? SI _____ NO _____
20. ¿Le cuesta sacar el medicamento de su envase? SI _____ NO _____
21. ¿Entiende la indicación que va escrita en los envases de sus medicamentos? SI _____ NO _____

ANEXO 11: Encuesta para la evaluación de la intervención farmacéutica

Pre-atención/post-atención

PACIENTE:.....nºFICHA:.....FECHA:.....

El objetivo de esta encuesta es obtener información acerca de sus conocimientos sobre la epilepsia y cómo administra sus medicamentos. Marque con una **X** y rellene donde corresponda:

❖ Educación:

1. ¿Le han entregado educación en relación a la epilepsia?:
 - a) ¿Ha asistido a charlas educativas? SI _____ NO _____
 - b) ¿Le han entregado folletos informativos acerca de su enfermedad?
SI _____ NO _____ CUANTAS _____
 - c) ¿Le han entregado folletos informativos acerca de su tratamiento anticonvulsivante?
SI _____ NO _____ CUANTAS _____
 - d) ¿Cómo evaluaría su nivel de conocimiento sobre su enfermedad?
NADA POCO MAS O MENOS MUCHO
 - e) ¿Cómo evaluaría su nivel de conocimiento sobre sus medicamentos?
NADA POCO MAS O MENOS MUCHO
2. ¿Le quedaron claras las instrucciones médicas acerca de su enfermedad?
SI _____ NO _____, ¿Por qué? _____
3. ¿Le quedaron claras las instrucciones médicas acerca de sus medicamentos anticonvulsivantes?
SI _____ NO _____
¿Por qué? _____
4. ¿Cree que es importante cumplir con su terapia? SI _____ NO _____
5. ¿Cree que el tratamiento ha dado buenos resultados? SI _____ NO _____
¿Por qué? _____

❖ Conocimiento de complicaciones asociadas a su enfermedad (para orientar la educación):

6. ¿Sabe cuáles son las principales complicaciones o problemas asociados a la epilepsia? Explique brevemente

❖ Conocimientos de Autocuidado (para orientar la educación):

7. ¿Su familia sabe qué hacer durante una crisis? Explique brevemente

❖ **Área física:**

- a) Realiza actividad física SI _____ NO _____
- b) Nivel de energía fatiga: ¿Se siente cansado/a? SI _____ NO _____

❖ **Bienestar emocional: ¿Se siente identificado con alguno de estos sentimientos?**

- Depresión Ansiedad
- Autocontrol de emociones Autoestima

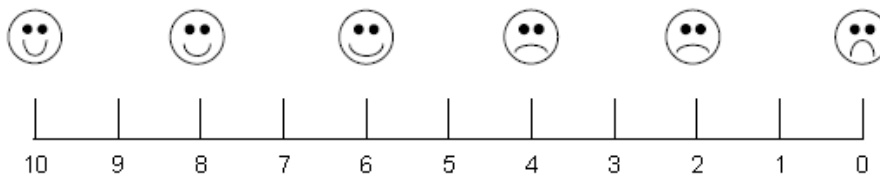
❖ **Funcionamiento Social: ¿Tiene problemas con alguno de estas relaciones?**

- a) Interacciones sociales Familia Relaciones de pareja
 Amigos Otros
- b) Estigmatización

❖ **Actividades sociales:**

- a) ¿Realiza algún tipo de actividad social, como por ejemplo: reuniones, centros de madres, etc.? SI _____ NO _____
- ¿Cuál/es? _____

❖ **¿Cómo se siente usted en general? Encierre en un círculo el número de la escala que corresponda.**



❖ **Conocimiento de la terapia Farmacológica:**

8. ¿Puede dejar de tomar los medicamentos para la epilepsia?
SI _____ NO _____
9. ¿Sabe qué hacer si se le olvida una dosis del anticonvulsivante?
SI _____ NO _____ Explique brevemente _____
10. ¿Sabe qué consecuencias puede tener si no se toma sus medicamentos?
SI _____ NO _____ Explique brevemente _____
-
-

❖ **Acerca de la Automedicación:**

11. Si usted tiene una crisis, ¿Toma una dosis adicional de los medicamentos anticonvulsivantes?
SI _____ NO _____

❖ **Acerca de la conservación:**

12. ¿Sabe cómo conservar sus medicamentos? SI _____ NO _____

❖ **Riesgo de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)**

13. ¿Sabe qué es un efecto adverso? SI _____ NO _____
14. ¿Conoce algunos efectos adversos de su (s) anticonvulsivantes?
SI _____ NO _____
15. ¿Le mira la fecha de vencimiento a sus medicamentos? SI _____ NO _____

❖ **Enfermedades concomitantes y conocimiento de ellas:**

16. ¿Sufre de otras enfermedades? SI _____ NO _____
17. ¿Sabe cuál es el nombre de sus enfermedades?
¿Cuál/es? _____
SI _____ NO _____
18. ¿Sabe en qué consiste su/sus enfermedad(es)? SI _____ NO _____
Explique brevemente _____

19. ¿Usted toma otro medicamento distinto a los que se le entregan en el hospital?
SI _____ NO _____
CUALES _____
-

ANEXO 12: Test de Morisky – Green

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? SI NO

¿Toma todos los medicamentos indicados? SI NO

Quando se encuentra mejor ¿deja de tomar sus medicamentos?
SI NO

Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomarlos? SI NO

ANEXO 13: Mini mental status examination (folstein) MMSE**1. Orientación: (0- 10)**

Temporal:

fecha(1)___mes (1)___día semana(1)___año (1)___estación (1)___

(0-5)

Espacial:

lugar (1)___piso (1) ___ciudad (1) ___comuna (1)___país
(1)_____

(0-5) _____

2. Repetición inmediata: (0-3)

“Le voy a nombrar 3 palabras. Quiero que las repita después de mí. Trate de memorizarlas, pues se las voy a preguntar en 1 minuto más”. **ARBOL MESA PERRO**

Número de repeticiones: _____(máximo 6 veces en total) (0-3) _____

3. Atención y cálculo: (0-5) (*Anotar el mejor puntaje)

Serial 7:

(100 menos 7) 93- 86- 79- 72- 65

(hacer check en cada respuesta correcta) (0-5) _____

Deletrear MUNDO al revés: O ___D ___N ___U ___M ___ (0-5) _____

4. Memoria (0-3)

Pedir que repita las 3 palabras previas, dar 1 punto por cada respuesta correcta.

(0-3)

5. Lenguaje (0- 9)

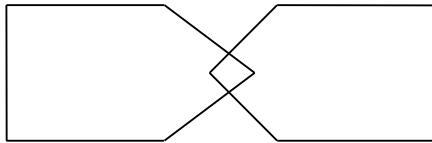
Mostrar un LAPIZ ___y un RELOJ ___(el paciente debe nombrarlos) (0-2) _

Repetir una frase (0-1) ___

Orden: "Tome este papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos, y déjelo en el suelo" (0-3) ___

Leer y obedecer: "**cierre los ojos**" (0-1) ___

Escribir una frase (con sujeto, verbo, predicado) (0-1) ___



Copiar los pentágonos = (0-1) ___

Puntaje total: ___/30

(Punto de corte: < 24 sugiere demencia (en una persona con educación completa))

ANEXO 14: Registro clínico programa epilepsia

Fecha: _____ Hora: _____ n° Ficha: _____

ANTECEDENTES GENERALES

Nombre: _____

Edad: _____ Rut: _____

Peso: _____ Talla: _____

OH	Salud Mental	Test Morisky	Actividad Social
Si No	Si No	+ -	Si No

DIAGNÓSTICOS

Insuf. Renal <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diabetes	Artrosis
Insuf. Hepática <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo
Insuf. Cardíaca <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Retraso Mental	<input type="checkbox"/> Esquizofrenia
Insuf. GI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Depresión	<input type="checkbox"/> IAM

Otros hallazgos diagnósticos: _____

MEDICAMENTOS EPI	EXÁMENES	NIVELES PLASMÁTICOS/FECHA:.....
Fenitoína	Glicemia <input type="text"/>	Fenitoína <input type="text"/>
Carbamazepina	Creatinina <input type="text"/>	Carbamazepina <input type="text"/>
Fenobarbital	Albúmina <input type="text"/>	Fenobarbital <input type="text"/>
Ácido Valproico	GOT <input type="text"/>	Ácido Valproico <input type="text"/>
Lamotrigina	GPT <input type="text"/>	Fecha de última crisis: Fecha último control con Neurólogo:
Primidona	Bilirrubina T <input type="text"/>	
Diazepam	Fosfatasa alc <input type="text"/>	
Clonazepam	Ácido Fólico <input type="text"/>	
Alprazolam		
Lorazepam		

Otros medicamentos:

PESQUISA DE RAM

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hiperplasia gingival | <input type="checkbox"/> Cefalea |
| <input type="checkbox"/> Hirsutismo | <input type="checkbox"/> Temblores |
| <input type="checkbox"/> Eritema | <input type="checkbox"/> Estreñimiento |
| <input type="checkbox"/> Náuseas | <input type="checkbox"/> Alopecia |
| <input type="checkbox"/> Vómitos | |
| <input type="checkbox"/> Vértigo | |
| <input type="checkbox"/> Somnolencia | |

ANEXO 15: Especificaciones para la determinación de niveles plasmáticos en el Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar.

	Medicamento Anticonvulsivante			
	Fenobarbital	Fenitoína	Carbamazepina	Ácido Valproico
Principio de determinación	Inmunoensayo enzimático	Inmunoensayo enzimático	Inmunoensayo enzimático	Inmunoensayo enzimático
Equipo	Architect I - 1000 (Tecnigen®)	Vitros 5,1 ó 5600 (Johnson & Johnson®)	Vitros 5,1 ó 5600 (Johnson & Johnson®)	Vitros 5,1 ó 5600 (Johnson & Johnson®)
Muestra	Suero	Suero	Suero	Suero
Tipo de tubo	Tapa roja	Tapa roja	Tapa roja	Tapa roja

Fuente: Muñoz J., Parada C., Mondragón I. 2013. Niveles plasmáticos de drogas terapéuticas Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

ANEXO 16: Hoja de monitorización de farmacocinética clínica

Nombre: _____ nº Ficha: _____

Edad: _____ Fecha de toma de muestra: _____

1. Situación Clínica:

Diagnóstico: _____

Efectos Secundarios: _____

Enfermedades concomitantes: _____

Fuma: SI ___ NO ___ Bebe: SI ___ NO ___ Actividad física: SI ___ NO ___

Fecha de su última crisis: _____

 I. renal I. hepática I. cardíaca I. gastrointestinal Otras I.

Otros datos de interés:

EXAMEN	RANGO NORMAL	Valor/ Fecha	Valor/ Fecha	Valor/ Fecha	Valor/ Fecha
Glicemia					
Crea					
Albúmina					
Cp anteriores:					
CBZ					
ACV					
FBT					
FNT					
Presión Arterial					
Peso					
Altura					
IMC					
Perfil hepático:					
ASAT/GOT					
ALAT/GPT					
F. alcalina					
Bilirrubina total					

Fármacos Concomitantes:

MEDICAMENTOS	ENFERMEDAD

2. **Tratamiento Actual** (indicar cambios en la última semana)

Fecha de inicio	Medicamento/ posología	Horario de administración	Fecha/hora última dosis administrada

3. **Extracción de muestras de sangre** (fase de eliminación):

Fecha de toma de muestra: _____ Hora de toma de muestra: _____

4. **Fármaco Solicitado**

Anticonvulsivante	Rango terapéutico (ug/ml) (*)	Vida media (h)(*)	Resultado	Observaciones
Carbamezepina	4-12	10 - 30		
Fenobarbital	15-40	53 - 140		
Fenitoína	10-20	8 - 60		
Ácido Valproico	50-150	8 - 18		

(*) Ref: Jiménez N, Casabó V, Sancho V 1997. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica 1era ed. AFAHPE, Valencia, España

ANEXO 17: Ficha sistemática de identificación de PRM de acuerdo al Consenso de Granada

1998

Nombre: _____ Fecha: _____

1. ¿Tiene el paciente tratamiento para su problema de salud?
SI: ir a 2
NO: PRM 1

2. ¿Cada medicamento que toma el paciente, ¿Tiene una indicación de acuerdo con los problemas de salud del paciente?
SI: ir a 3
NO: PRM 2

3. ¿Están siendo efectivos los medicamentos que usa el paciente para su problema de salud?
SI: ir a 5
NO: ir a 4

4. La inefectividad, ¿se debe a un problema relacionado con la dosis baja?
SI: PRM 4
NO: PRM 3

5. ¿Están siendo seguros los medicamentos que usa el paciente?
SI: no hay PRM
NO: ir a 6

6. ¿La falta de seguridad, se debe a un problema relacionado con altas dosis?
SI: PRM 5
NO: PRM 6

ANEXO 18: Ficha de intervenciones farmacéuticas según PRM identificado

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir el medicamento que necesita.

Intervención Farmacéutica:

- Reafirmar la necesidad de utilizar el medicamento prescrito (en el caso de abandono de terapia)
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia
- Derivar al médico en caso necesario

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita

Intervención Farmacéutica:

- Suspender el uso del medicamento en caso de ser automedicado
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia
- Comunicación directa con el médico en caso de ser un medicamento prescrito

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación (usa un medicamento que no corresponde) o es mal usado, no en dosis, si no que el fármaco no es el adecuado para la enfermedad o ya está en dosis máxima y no le hace efecto.

Intervención Farmacéutica:

- Informar en forma directa al médico para su evaluación
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación (dosis, pauta y/o duración inferior a la que necesita).

Intervención Farmacéutica:

- Enfatizar el cumplimiento de la posología indicada (cuando exista grado deficiente de adherencia a la terapia)
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia
- Ajustar el horario de uso de los medicamentos
- Derivar al médico en caso de dosis insuficiente

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento (fármaco que produce una reacción adversa a medicamento o RAM)

Intervención Farmacéutica:







- Ajustar horario de medicamento (cuando este provoca RAM que puede ser menos grave si se modifica la pauta)
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia
- Suspender uso de probable medicamento automedicado que produce RAM

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento (dosis, pauta y/o duración superior a la que necesita)

Intervención Farmacéutica:

- Enfatizar el cumplimiento de la posología indicada, cuando existe sobredosificación por indicación del paciente
- Realizar educación acerca de qué es la epilepsia y sus medicamentos
- Entrega de folleto informativo de la Liga contra la Epilepsia
- Derivar al médico en caso de que la dosis supere el rango terapéutico y posea signos o síntomas visibles de intoxicación

ANEXO 19: Horario de medicamentos

MEDICAMENTO Nombre y dosis	Horario de medicación						DURACIÓN/ OBSERVACIONES
	Al levantarse	Desayuno	Comida	Por la tarde	Cena	Al acostarse	
							
		1 hora antes		1 hora antes			

OTRAS OBSERVACIONES:

ALERGIAS:

ANEXO 20: Horario de Medicamentos

MEDICAMENTOS	HORARIO DE MADICAMENTOS				USO
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	
	HORA	HORA	HORA	HORA	

TELÉFONOS

Urgencia:2578934
 SOME:2759885

MIS CRISIS	
FECHA	HORA

NUNCA DEJE DE TOMAR SUS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS, AUN CUANDO NO HAYA TENIDO CRISIS.

SI PASA POR ALTO UNA DOSIS:

- Tómesela tan pronto como lo recuerde.
- Si está a unas horas de su próxima dosis, omita la dosis que olvidó y tome la siguiente. Está BIEN tomarla un poco más temprano. Después de eso regrese a su horario. No tome una dosis doble.
- Si pasa por alto más de una dosis convérsele con su médico.

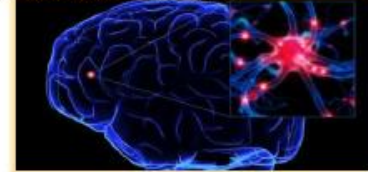
ANEXO 21: Educación

EDUCACIÓN SOBRE LA EPILEPSIA

Ximena Osandón Jofré
Internista de Química y Farmacia
Universidad de Valparaíso

¿Que es?

Enfermedad en la cual una persona sufre de convulsiones debido a una falla en la conducción eléctrica del cerebro. Los nervios están formados por neuronas y estas llevan los órdenes desde el cerebro hacia los músculos, cuando ocurre una convulsión esta corriente eléctrica se desordena y genera los movimientos involuntarios.



Causas

♦ Casi la mitad de las convulsiones no tiene una causa conocida, el resto son producto de:

1) **Enfermedades**

- Meningitis
- Defectos en los "cables" del cerebro
- Hidrocefalia
- Falta de oxígeno en el cerebro
- Desnutrición
- Tumores
- Infecciones
- Derrames cerebrales



Causas

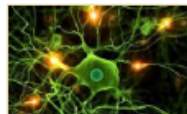
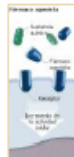
2) **Accidentes:**

- Después de una lesión por un accidente o derrame cerebral el cerebro se repara a si mismo, pero estas nuevas conexiones pueden ser defectuosas.



Tratamiento

- El medicamento elegido por el médico depende del tipo de crisis, la edad y su condición médica general.
- Los medicamentos tienen diferentes formas de actuar en el cerebro, pero en general se unen a las neuronas y evitan que la corriente eléctrica se siga propagando.



Tratamiento

- El médico determinará si puede o no dejar de tomar el medicamento una vez evaluado su diagnóstico y evolución.
- Esto dependerá del resultado del EEG y de cuanto tiempo ha estado sin tener crisis.
- Si el paciente deja de tomar el medicamento abruptamente es posible que sufra más ataques, complicando el tratamiento.



Síntomas

¿Que es un ataque convulsivo?

- Es el movimiento involuntario del cuerpo que se genera debido a que la corriente eléctrica que viene del cerebro se desordena.
- Durante ellas los músculos se contraen y se relajan de forma repentina



Síntomas

- Crisis parciales:** involucran solo una parte del cerebro
 - Esta crisis puede ir acompañada de sentimientos o alteraciones de los sentidos:



Síntomas

- Crisis generalizadas:** involucran ambos hemisferios del cerebro.
 - Estas pueden provocar caídas, espasmos musculares (las más frecuentes son las tónico-clónicas) o pérdida de la realidad fijando la vista en un punto imaginario (crisis de ausencia).

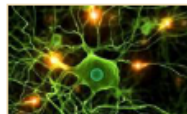
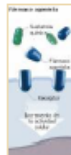


Síntomas

- Algunas personas saben cuando van a tener un ataque ya que tienen sensaciones específicas antes de la crisis, esto se llama "aura", la más característica es el olor a caucho quemado.

Tratamiento

- El medicamento elegido por el médico depende del tipo de crisis, la edad y su condición médica general.
- Los medicamentos tienen diferentes formas de actuar en el cerebro, pero en general se unen a las neuronas y evitan que la corriente eléctrica se siga propagando.



Tratamiento

- El médico determinará si puede o no dejar de tomar el medicamento una vez evaluado su diagnóstico y evolución.
- Esto dependerá del resultado del EEG y de cuanto tiempo ha estado sin tener crisis.
- Si el paciente deja de tomar el medicamento abruptamente es posible que sufra más ataques, complicando el tratamiento.



Vivir con epilepsia

- Cuando los ataques son controlados, la mayoría de los pacientes pueden vivir una vida normal. Sin embargo, se deben tomar algunas precauciones:

- Evitar conducir automóviles.



- Evitar actividades riesgosas y deportes de contacto.

- Puede que algunos medicamentos como la fenitoína y el fenobarbital, influyan en la memoria y concentración.

Vivir con epilepsia

- No deben tomar bebidas alcohólicas y/o consumir drogas ilícitas ya que puede aumentar el riesgo de tener una crisis:

- Los medicamentos y el alcohol pasan por el hígado por lo que puede interferir en el efecto de éstos.



¿Cómo reaccionar frente a una crisis?

- Trate de que las personas que viven con usted y lo acompañan sepan como reaccionar ante una crisis.
- Los ataques pueden durar segundos o minutos, sin embargo hay ocasiones en que pueden durar horas, requiriendo atención médica urgente.
- Las siguientes recomendaciones pueden disminuir la probabilidad de heridas:

- Acueste a la persona en el piso o en una superficie plana.

- Ponga algo suave bajo su cabeza



¿Cómo reaccionar frente a una crisis?

- Suavemente gira la cabeza hacia un lado para evitar que se ahogue con su propio vómito, lengua o saliva cuando respira.



- Afíjelo la ropa que lleve alrededor del cuello y la cabeza.

- Si la persona está confundida durante un ataque y se está moviendo sin control quite de su alrededor cualquier cosa que pueda causarle daño a ella misma o a otras personas.

- Si es posible tome el tiempo de la convulsión y observe sus características

Durante un ataque de epilepsia NO haga lo siguiente:

- No le ponga nada en la boca por la fuerza, ni ponga ningún objeto duro.
- No le de agua ni ningún medicamento hasta que termine la crisis.
- No trate de controlar los movimientos convulsivos.
- Si la persona usa anteojos, quíteselos.

Durante un ataque de epilepsia NO haga lo siguiente:

- No intente dar respiración artificial, excepto que la persona dejara de respirar después del ataque.
- Permanezca con la persona hasta que haya terminado el ataque, ayúdele a encontrar un lugar para descansar y recuperar su orientación.

¿La epilepsia tiene cura?

- Se considera un éxito terapéutico < 1 crisis/año → puede reducirse progresivamente la dosis hasta suspenderlos.
- Epilepsia curada → sin crisis por un lapso de 5 años, con o sin tratamiento farmacológico.
- En un 60% de los casos el resultado es exitoso, sin embargo, en el 40% restante deberá repetirse el esquema por la reincidencia de convulsiones.



Generalidades:

- Comienzo y término de todo tratamiento de forma gradual
- Fecha de Vencimiento
- Interacciones Farmacológicas (Inductores/Inhibidores)
- Horarios de los medicamentos
- No cambiar las indicaciones
- Si no se los toma: complicaciones
- Aunque se sienta mal debe seguir tomando sus medicamentos, indicar al médico.

¿Cómo conservar sus medicamentos?

- No sacarlos de su envase original
- En un lugar fresco y seco (evitar el baño y la cocina)
- A temperatura ambiente
- No exponerlos al sol ni ninguna fuente directa de luz o calor.
- Fuera del alcance de los niños

¿Qué pasa si se me olvida tomarme el medicamento?

- NUNCA DEJE DE TOMAR SUS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS, AUN CUANDO NO HAYA TENIDO CRISIS.
- SI PASA POR ALTO UNA DOSIS:
 - Tómese la tan pronto como lo recuerde.
 - Si está a unas horas de su próxima dosis, omita la dosis que olvidó y tome la siguiente. Está BIEN tomarla un poco más temprano. Después de eso regrese a su horario habitual. No tome una dosis doble.
 - Si pasa por alto más de una dosis convérselo con su médico.

¿Qué es una reacción adversa (RAM)?

Según la OMS: «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas»

FENITOÍNA (FNT)

Reacciones Adversas:



HIPERPLASIA GINGIVAL



HIRSUTISMO



ACNÉ

A dosis altas:



CONFUSIÓN



ALUCINACIONES



ATAJIA

ARRITMIA CARDIACA
VÉRTIGO
LENTITUD PARA
PENSAR

CARBAMAZEPINA (CBZ)

Reacciones Adversas:



SEDACIÓN



MAREOS Y VÉRTIGO



DIPLOPIA



ATAJIA

A dosis altas:



VÓMITOS



DIARREA



CONVULSIONES GRAVES

FENITOÍNA (FNT)

- Útil para crisis parciales y tónico clónicas.
- Los alimentos aumentan la absorción de fenitoína.
- La fenitoína tiene alta variabilidad por lo que es muy recomendable la medición de niveles plasmáticos.
- No provoca sueño
- Dosis de inicio:
300mg/día en 2 tomas al día



CARBAMAZEPINA (CBZ)

- Útil para crisis parciales y tónico clónicas.
- Se comienza con 200mg/día, aumentando gradualmente hasta 400-800mg/día.
- Mejora las alteraciones de la conducta y los cambios de humor. Mejora la actividad y la sensación de cansancio.
- Inductor enzimático.



FENOBARBITAL (FNB)

- Útil en crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parcial simple y crisis parcial compleja.
- Produce sueño, pero luego de un tiempo se desarrolla tolerancia.
- Es frecuente que aparezca el síndrome de abstinencia cuando se suprime la medicación.
- Dosis de inicio: 50mg/día, hasta 100-200mg/día.

FENOBARBITAL (FNB)

Reacciones adversas:



SOMNOLENCIA



DEPRESIÓN



CONFUSIÓN

ALTERACIONES COGNITIVAS

RETRASO PSICOMOTOR

INCAPACIDAD PARA
CONCENTRARSE

ÁCIDO VALPROICO (ACV)

- Útil en crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas, atónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales.
- Dosis inicial: 500mg/día, hasta 1000-2000mg/día en 2 tomas



ÁCIDO VALPROICO (ACV)

Reacciones Adversas:



VÓMITOS



ALOPECIA



DIARREA



TEMBLORES

AUMENTO
DE PESO

ANEXO 22: Informe de pacientes epilépticos mayores de 15 años incluidos en el estudio de la unidad de farmacia

El estudio en cuestión tiene como finalidad evaluar el tratamiento anticonvulsivante de los pacientes epilépticos del Hospital de Quintero. Para lograr este propósito se relacionó la concentración plasmática del medicamento, el número de crisis por año (considerando desde septiembre de 2012 a septiembre de 2013) y la adherencia al tratamiento (evaluada mediante el test de Morisky-Green). Los resultados obtenidos de la muestra (n = 22) se presentan a continuación:

NOTA: para guardar la confidencialidad, en este anexo se omitió los nombres y número de ficha de cada uno de los pacientes.

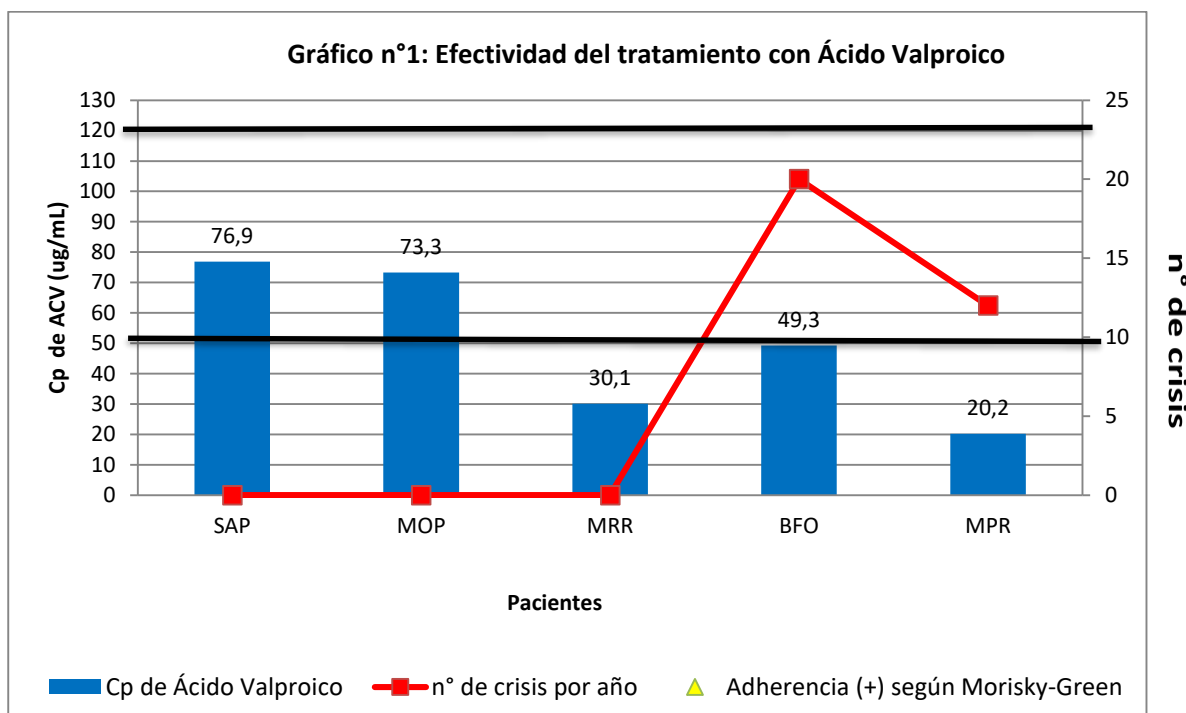


Gráfico n°1: Las barras azules representan la concentración plasmática (Cp) de ácido valproico (ACV), las líneas rojas representan el número de crisis por año, los triángulos amarillos representan la adherencia al tratamiento (en este caso ninguno de los pacientes es adherente) y las líneas negras delimitan el rango terapéutico establecido para este medicamento.

Se puede observar que para los dos primeros pacientes (SAP y MOP) el tratamiento está siendo efectivo ya que sus niveles de ACV están dentro del rango terapéutico y no han tenido crisis durante el último año. La tercera paciente (MRR) tiene niveles subterapéuticos de ACV pero no ha tenido crisis y finalmente, los dos últimos pacientes (BFO y MPR) no son adherentes, tienen más de 10 crisis al año y los niveles de ACV son subterapéuticos.

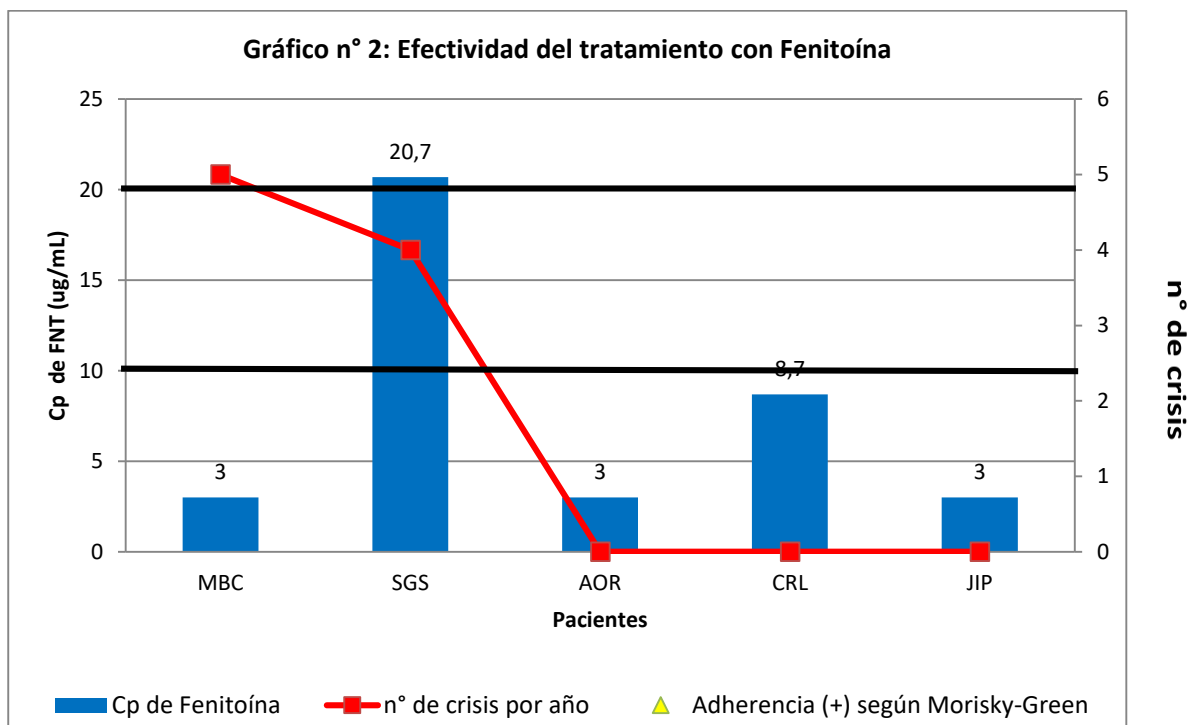


Gráfico n°2: en el caso de la fenitoína, el rango terapéutico es de 10-20 ug/ml y el total de pacientes que utilizan este medicamento es igual a 5. Podemos observar que nuevamente, ninguno de éstos pacientes es adherente al tratamiento.

La primera pacientes (MBC), tiene niveles subterapéuticos y ha presentado más de 5 crisis durante el último año. El segundo paciente tiene niveles levemente por sobre el rango terapéutico, sin embargo, no ha presentado signos ni síntomas de toxicidad. Los tres pacientes restantes (AOR, CRL y JIP) tienen niveles subterapéuticos pero no han presentado crisis.

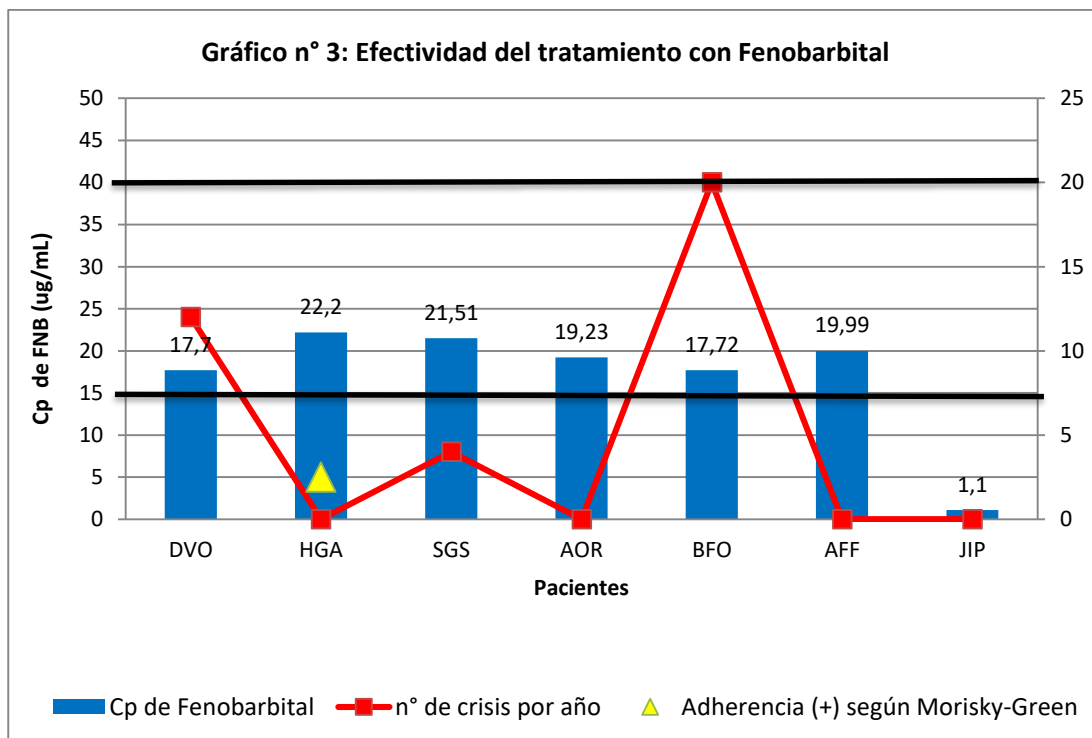


Gráfico n°3: Es posible observar que la mayoría de los pacientes poseen niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico, sin embargo DVO, SGS y BFO siguen teniendo crisis.

El caso de HGA es el esperable, ya que es adherente, su nivel plasmático está dentro del rango terapéutico y no ha tenido crisis en el último año.

El paciente JIP tiene niveles subterapéuticos de fenitoína, pero no ha tenido crisis según el registro en la ficha clínica.

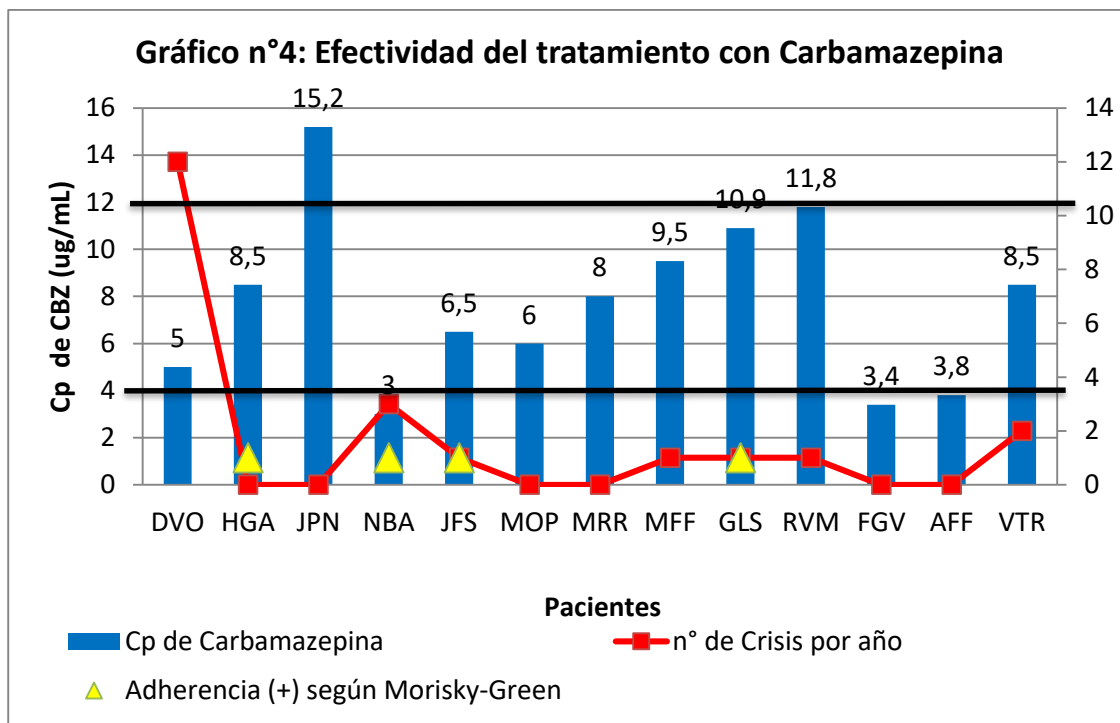


Gráfico n°4: La paciente DVO presenta niveles terapéuticos pero aún así tiene crisis. HGA es adherente tiene niveles terapéuticos y no tiene crisis. JPN, a pesar de tener un Cp por sobre el rango terapéutico no ha presentado síntomas de toxicidad. La paciente NBA es adherente, tiene niveles subterapéuticos y presenta crisis. JFS, MFF, GLS, RVM y VTR han presentado sólo una crisis durante el año y sus niveles se encuentran normales. MOP Y MRR a pesar de no ser adherentes no han presentado crisis y sus niveles están dentro del rango. FGV y AFF a pesar de tener niveles subterapéuticos no han tenido crisis durante el último año.

CASOS DE INTERÉS:

Paciente: NBA

45 años, sexo femenino, 106 kg de peso y con diagnósticos de depresión, crisis de pánico, diabetes mellitus, gota, hipertensión arterial y obesidad mórbida. Antes de la intervención, la paciente estaba en tratamiento con carbamazepina 200 mg cada 8 horas, su nivel plasmático de este medicamento fue de <3 µg/mL (4 - 12 µg/mL).

En esta paciente el tratamiento claramente estaba siendo inefectivo a causa de que la dosis no era la adecuada, por lo tanto, obtenidos estos resultados, se realizó la intervención correspondiente con el médico, quien determinó aumentar la dosis de 600 mg diarios en 3 tomas, a 1000 mg diarios en las mismas 3 tomas. Es importante destacar que el aumento de dosis de los medicamentos anticonvulsivantes debe ser de forma gradual para evitar las reacciones adversas, en este caso, la paciente debía aumentar 100 mg por semana hasta alcanzar la posología final de

400 mg – 200 mg – 400 mg. Sin embargo, esta paciente presenta problemas de memoria los cuáles evitaron que pudiera recordar las nuevas instrucciones acerca de la dosificación entregadas por el médico, esto provocó una descompensación de las crisis, mareos, vértigo, náuseas y sueño excesivo, todas reacciones adversas características de la CBZ. Estos síntomas la trajeron al servicio de urgencia del Hospital de Quintero, pero según lo comentado por la misma paciente, estos síntomas no fueron relacionados directamente con medicamento, debido a que no le informó al médico de turno que había cambiado recientemente la posología de la carbamazepina.

El día 24 de octubre de 2013 la paciente informa que luego de su visita al neurólogo tratante, éste indica que debido a la intolerancia al aumento de dosis de la carbamazepina la paciente debe volver a la posología anterior (CBZ: 200mg c/8hrs) y agrega fenitoína 100mg c/8hrs.

Paciente: DVO

A pesar de tomar cinco medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, primidona, clonazepan y lamotrigina, éste último agregado a fines de 2012) su epilepsia no está controlada, ya que presenta más de 20 crisis durante el último año, aun cuando los niveles plasmáticos de CBZ y FNB se encuentran dentro de los rangos terapéuticos.

Se pudo constatar que la paciente es muy poco adherente y tiene baja autoestima, problemas en el hogar y poco apoyo familiar, lo que influye en el desencadenamiento de las crisis.

Se sugiere evaluar interconsulta al programa de Salud Mental.

Paciente: UOA

Paciente de 21 años con embarazo de 5 meses. Comenta ser poco adherente al tratamiento y que antes del embarazo sólo presentaba crisis de ausencia, pero luego de éste también sufre de crisis convulsivas. Por falta de interés no fue posible realizar el examen de niveles plasmáticos ya que no asistió a las dos citaciones realizadas, aun cuando el neurólogo tratante le solicitó dicho examen. Sigue con la misma posología de carbamazepina 200mg c/8hrs, más ácido fólico 5mg 1 vez al día y paracetamol en s.o.s.

En la última entrevista (04/11/13) la paciente comenta que las crisis de ausencia no han disminuido y que en algunas ocasiones presenta hasta 3 en el día.

Se sugiere solicitar nuevamente el nivel plasmático de carbamazepina.