

## ❖ ORIGINAL BREVE

## Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.

### Medical interactions and inappropriate therapeutic monitoring in a group of epileptic Colombian patients.

Calderón Ospina CA<sup>1,2</sup>, Aristizábal Gutiérrez FA<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Profesor Principal y Jefe de la Unidad de Farmacología de la Universidad del Rosario. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Estudiante Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Profesor Titular. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

**Conflicto de Intereses/Competing Interest:** Ninguno que declarar

#### ABREVIATURAS

**IM:** Interacciones medicamentosas  
**FT:** Fallos terapéuticos  
**MTF:** Monitoreo terapéutico de fármacos  
**RAM:** Reacciones adversas a medicamentos

#### RESUMEN

**Introducción:** Se evaluaron las interacciones medicamentosas (IM) y el monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) inadecuado como causa de fallos terapéuticos (FT) y/o reacciones adversas a la terapia antiepiléptica (RAM) en un grupo de pacientes colombianos.

**Fecha de recepción** 03/01//2020 **Fecha de aceptación** 01/04/2020

**Correspondencia:** Carlos Alberto Calderón

**Correo electrónico:** cacalderono@unal.edu.co

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

**❖ ORIGINAL BREVE**

**Métodos:** Todos los casos de RAM y/o de FT fueron detectados por un médico farmacólogo mediante farmacovigilancia activa y validados con un farmacéutico. También se evaluaron las IM con la herramienta Lexicomp®, y su posible correlación con los niveles plasmáticos de los antiepilépticos cuando estaban disponibles.

**Resultados:** 11 de los 77 sujetos (14,3%) tenía FT; 30 (39%) de ellos padecía una o más RAM; y 30 pacientes (39%) presentaban de manera simultánea FT y RAM.

**Conclusión:** En el 70% de los pacientes con RAM y en el 37% de los pacientes con FT el problema estuvo relacionado con una interacción medicamentosa o monitoreo inadecuado de la terapia. Se recomienda el acompañamiento de farmacia clínica para el manejo de pacientes con epilepsia.

**Palabras clave:** *Epilepsia; Interacciones de medicamentos; Monitoreo de medicamentos; Farmacovigilancia.*

**ABSTRACT**

**Introduction:** Drug interactions (DI) and inappropriate therapeutic drug monitoring (TDM) were evaluated as cause of therapeutic failures (TF) and/or adverse reactions to antiepileptic therapy (ADR) in a group of Colombian patients.

**Methods:** All cases of ADR and/or therapeutic failure (TF) were detected by a pharmacologist through active pharmacovigilance and validated with a pharmacist. DI were also evaluated with the Lexicomp® tool and plasma levels of antiepileptics were assessed.

**Results:** 11 of the 77 subjects (14.3%) had TF; 30 of them (39%) had at least one ADR. Finally, 30 patients (39%) had TF and ADR at the same time.

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

**Conclusion:** In 70% of patients with ADR and in 37% of patients with TF, the problem could be related to a drug interaction or inadequate therapeutic drug monitoring. The involvement of Clinical Pharmacy service is recommended for the management of patients with epilepsy.

**Key words:** *Epilepsy; Drug Interactions; Therapeutic Drug Monitoring; Pharmacovigilance.*

**INTRODUCCIÓN**

Una interacción medicamentosa se define como la acción de un fármaco que puede afectar la actividad, metabolismo, o toxicidad de otro fármaco". A su vez las interacciones medicamentosas se han clasificado como posibles errores de medicación, al tratarse de errores en la prescripción que son prevenibles y que a su vez pueden conducir a reacciones adversas al medicamento (RAM) o a fallos terapéuticos (FT)<sup>1</sup>.

Por su parte, el monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) se define como la medición de laboratorio clínico de un parámetro de laboratorio que, con la interpretación médica apropiada, influenciará directamente la prescripción del medicamento. Por otra parte, el MTF se refiere a la individualización de la dosis del medicamento manteniendo concentraciones o niveles plasmáticos dentro de un rango o ventana terapéutica<sup>2</sup>.

Por su parte, la epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos crónicos más comunes pues afecta alrededor de 65 millones de personas en el mundo, y aproximadamente el 80% de estos pacientes viven en países desarrollados. Adicionalmente, casi la tercera parte de los pacientes epilépticos padece de una forma grave de la enfermedad, refractaria al tratamiento farmacológico, conocida con el nombre de epilepsia farmacorresistente. Aunque en la actualidad se dispone de más de treinta fármacos antiepilépticos diferentes, no existe un tratamiento satisfactorio para esta forma de epilepsia. Por lo tanto, muchos pacientes

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

epilépticos suelen ser de difícil manejo debido a la alta frecuencia de FT, necesidad de terapia en combinación, interacciones medicamentosas y RAM, entre otros factores<sup>3</sup>.

El MTF proporciona una aproximación pragmática al cuidado de pacientes con epilepsia, de tal forma que se pueden llevar a cabo ajustes de la dosis guiados por niveles plasmáticos para optimizar los desenlaces clínicos. Idealmente, el tratamiento con fármacos antiepilépticos conlleva alcanzar el control de las crisis sin efectos adversos significativos, para lo cual el MTF es de gran utilidad. Existen varias razones que hacen difícil hallar la dosis óptima de mantenimiento de la medicación antiepiléptica con base en parámetros clínicos solamente dentro de los que se incluyen: 1) la mejor correlación entre los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos que la dosis con los efectos clínicos; 2) la evaluación de la respuesta terapéutica con base en parámetros clínicos es difícil porque en la mayoría de los casos el tratamiento antiepiléptico es profiláctico y las crisis ocurren a intervalos irregulares; 3) no siempre es fácil reconocer los signos de toxicidad basándose únicamente en parámetros clínicos; 4) los fármacos antiepilépticos están sujetos a gran variabilidad farmacocinética y así puede haber grandes variaciones entre las dosis requeridas por cada paciente; y 5) en la gran mayoría de casos no existen marcadores de laboratorio de eficacia o toxicidad de la medicación antiepiléptica. Todas estas razones cobran aún mayor importancia cuando la mayoría de fármacos antiepilépticos de primera línea son blanco o son generadores de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes, particularmente de aquellas relacionadas con inducción o inhibición del metabolismo hepático o desplazamiento de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas<sup>2</sup>.

De esta forma, el objetivo del presente estudio fue el de evaluar el impacto de las interacciones medicamentosas y/o la falta de monitoreo terapéutico como posible causa de FT y/o RAM a la medicación antiepiléptica en un grupo de 77 pacientes epilépticos colombianos.

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

❖ ORIGINAL BREVE

**MÉTODOS**

En el presente estudio descriptivo fueron incluidos pacientes con diagnóstico establecido de epilepsia por el servicio de neurología, pertenecientes a un centro especializado en el manejo de pacientes con epilepsia y al servicio de neurología de un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá. La evaluación de las historias clínicas y de los pacientes se llevó a cabo por un médico farmacólogo experto en farmacovigilancia, quien buscó de manera sistemática signos, síntomas y hallazgos de laboratorios compatibles con una posible reacción adversa a medicamento (RAM). La presencia de FT fue definida como la falta de control de la epilepsia, la cual a su vez se definió como la presencia de una o más crisis epilépticas en el último año. Cada caso de RAM y de FT fue validado posteriormente con un farmacéutico, quien además apoyó la evaluación de las interacciones medicamentosas y de la necesidad de MTF en cada caso particular, con el fin de establecer la existencia de estas situaciones en el paciente, sin que fuera posible establecer una relación causal definitiva en cada caso.

Las interacciones medicamentosas se evaluaron de manera sistemática en cada caso incluyendo la totalidad de medicamentos recibidos por cada paciente y empleando para ello la base de datos *Lexicomp® Drug Interactions*, versión 1.1, e incluyendo solamente las interacciones clasificadas como de categoría C (se sugiere monitoreo de la terapia), D (considerar la modificación de la terapia) o X (evitar la combinación).

Cada vez que los investigadores encontraron una RAM o un caso de FT asociado a una interacción medicamentosa y/o a la falta de MTF realizaron la sugerencia correspondiente al servicio médico tratante con el fin de que se pudiera corregir la terapéutica del paciente.

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de las instituciones participantes y el mismo fue conducido de acuerdo con la declaración de Helsinki y la normativa local e internacional sobre la investigación en seres humanos.

Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias con porcentajes.

**RESULTADOS**

Un total de 77 pacientes fueron incluidos en el estudio con una media de edad de 59 años. El 51,9% de los pacientes eran hombres y el 62,3% recibían tratamiento antiepiléptico en monoterapia, siendo la fenitoína el antiepiléptico más frecuentemente empleado (87% de pacientes).

11 de los 77 sujetos (14,3%) tenían un FT a la medicación antiepiléptica (epilepsia no controlada) sin efectos adversos documentados; 30 de ellos (39%) tenían una o más RAM a la medicación antiepiléptica, pero se encontraban bien controlados; y 30 pacientes (39%) tenían un problema mixto de FT y RAM (epilepsia no controlada y una o más RAM a la medicación antiepiléptica).

De los 77 pacientes evaluados, solamente se realizó la medición de niveles plasmáticos del antiepiléptico a 11 de ellos (14,3%). En tres de los 11 pacientes se documentaron niveles subterapéuticos de fenitoína que pudieron estar relacionados con la falta de control de la epilepsia. Por su parte, en uno de los 11 pacientes con niveles plasmáticos documentados se encontraron niveles supraterapéuticos de fenitoína (41 mcg/mL) los cuales se vieron asociados con una serie de efectos adversos en diferentes órganos y sistemas (ataxia, vértigo, cefalea, disartria, náuseas, vómito, broncorrea y erupción cutánea).

Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

❖ ORIGINAL BREVE

RAM	Prevenibles con el MTF	n	Porcentaje del total %	Antiepiléptico relacionado	Número de casos por medicamento
Somnolencia	Si	26	15,7	Fenitoína	22
				Clonazepam	2
				Fenobarbital	1
				Lamotrigina	1
Vértigo	Si	17	10,2	Fenitoína	16
				Carbamazepina	1
Cefalea	Si	12	7,2	Fenitoína	7
				Ácido valproico	4
				Lamotrigina	1
Temblor	Si	12	7,2	Fenitoína	10
				Ácido valproico	2
Visión borrosa	Si	12	7,2	Fenitoína	11
				Lacosamida	1
Letargia	Si	10	6,0	Fenitoína	10
Broncorrea	No	8	4,8	Fenitoína	8
Ataxia	Si	6	3,6	Fenitoína	3
				Levetiracetam	1
				Carbamazepina	1
				Fenobarbital	1
Náuseas	Si	6	3,6	Fenitoína	6
Fatiga	Si	5	3,0	Fenitoína	3
				Clonazepam	1
				Fenobarbital	1
Vómito	Si	5	3,0	Fenitoína	5
Acné	No	4	2,4	Fenitoína	4
Diplopía	Si	4	2,4	Fenitoína	3
				Lacosamida	1
Disartria	Si	4	2,4	Fenitoína	4
Rash	No	4	2,4	Fenitoína	3
				Carbamazepina	1
Nerviosismo	No	4	2,4	Fenitoína	4
Pérdida de visión	Si	4	2,4	Fenitoína	4
Sialorrea	Si	4	2,4	Clonazepam	2
				Fenitoína	1
				Levetiracetam	1
Hiperplasia gingival	No	3	1,8	Fenitoína	3
Aumento de peso	No	3	1,8	Fenitoína	3
Anemia	No	2	1,2	Fenitoína	2
Anorexia	Si	2	1,2	Fenitoína	2
Confusión	Si	2	1,2	Fenitoína	2
Deterioro cognitivo	Si	2	1,2	Fenitoína	2
Cálculos renales	No	1	0,6	Fenitoína	1
Hipertricosis	No	1	0,6	Fenitoína	1
Leucopenia	No	1	0,6	Fenitoína	1
Osteoporosis	Si	1	0,6	Fenitoína	1
Polaquiuria	Si	1	0,6	Fenitoína	1

RAM: Reacción Adversa al Medicamento

**Tabla 1:** Descripción de las reacciones adversas a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio (n = 166)

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

Se documentaron 166 reacciones adversas a la medicación antiepiléptica, que afectaron a 60 pacientes (77,9%) del estudio, ya que algunos de ellos presentaron más de una RAM. Así mismo, se documentaron 98 interacciones medicamentosas en 45 de los 77 pacientes del estudio (58,4%). En 42 de los 60 pacientes (70%) con RAM se encontró que éstas podían obedecer a una interacción medicamentosa y/o a un MTF inadecuado o insuficiente. Por otra parte, se encontró que 15 de los 41 casos (36,6%) de FT pudieron deberse a interacciones medicamentosas y/o a un MTF ausente o incorrecto.

En la tabla 1 se presentan las RAM a la medicación antiepiléptica de los pacientes del estudio, junto con los medicamentos implicados.

Variable	n	%
<b>Relevancia clínica</b>		
Implicadas en casos de FT	26	26,5
Implicadas en casos de RAM	62	63,3
Sin relevancia clínica	10	10,2
<b>Severidad</b>		
C	75	76,5
D	23	23,5

FT: fallo terapéutico, RAM: reacción adversa a medicamento, C: interacciones para las cuales se sugiere monitoreo de la terapia, D: interacciones para las cuales se debe considerar la modificación del tratamiento

**Tabla 2:** Evaluación de las interacciones medicamentosas encontradas en los pacientes del estudio (n = 98)

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

Se documentaron 98 interacciones medicamentosas distintas que implicaron a los antiepilépticos. Todas las interacciones documentadas fueron farmacocinéticas y estuvieron relacionadas con fenómenos de inducción/inhibición metabólica, por lo cual, *a priori*, habrían podido ser detectadas mediante el MTF. En la tabla 2 se presenta la evaluación de las interacciones medicamentosas documentadas en el estudio.

**DISCUSIÓN**

Nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura, según los cuales la toxicidad de los fármacos antiepilépticos es predominantemente neurológica, con un 70% de RAM prevenibles aproximadamente, siendo la causa más frecuente de efectos adversos (y eventualmente de FT) el monitoreo insuficiente de concentraciones plasmáticas del antiepiléptico. Teniendo en cuenta que todos los pacientes de nuestro estudio recibían por lo menos un antiepiléptico clásico como parte de su terapia antiepiléptica (fenitoína, carbamazepina o ácido valproico) para los cuales se recomienda el MTF de rutina, consideramos que la medición de niveles plasmáticos debió ser mandatoria para todos los pacientes. Esta es una intervención que ha demostrado mejorar la efectividad de la terapia antiepiléptica, en la cual los servicios de farmacia clínica tienen un rol preponderante<sup>2,3</sup>. La falta de monitoreo en nuestro estudio podría explicarse por la falta de atención que prestan algunos médicos a la evaluación y seguimiento de posibles RAM en pacientes con epilepsia, como lo ha señalado un trabajo publicado recientemente por Almohammadi et al<sup>4</sup>. Llevado a cabo en tres centros médicos especializados en neurología en Arabia Saudita, y en el cual los médicos tuvieron una tasa de subregistro de RAM en la historia clínica de los pacientes cercano al 80%. Por lo tanto, esto pone de manifiesto la relevancia del apoyo de los servicios de farmacia clínica para el manejo de pacientes epilépticos.

**Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.**

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

## ❖ ORIGINAL BREVE

De forma similar, un estudio retrospectivo realizado en 4955 pacientes epilépticos de Estados Unidos encontró que aproximadamente el 45% de ellos tenía una interacción medicamentosa potencial<sup>5</sup>. Estos resultados resaltan la importancia de los programas de farmacovigilancia en apoyar el manejo de pacientes con epilepsia, así como del acompañamiento de los servicios de farmacia clínica, que podrían resultar en una detección temprana de posibles problemas relacionados con medicamentos (p. ej. RAM, interacciones, medición insuficiente o inapropiada de niveles plasmáticos, etc.), que en últimas podría mejorar el cuidado y los desenlaces clínicos (efectividad y seguridad) en este tipo de pacientes.

**CONCLUSIONES**

La epilepsia es una enfermedad compleja, con diferente origen y fisiopatología, para la cual se emplean diferentes AED (muchas veces en combinación), con diferentes mecanismos de acción, cinéticas complejas, un gran potencial de interacciones medicamentosas y efectos adversos.

Las evaluaciones de farmacovigilancia realizadas en el estudio señalaron a las interacciones medicamentosas y la falta de monitoreo de concentraciones plasmáticas como factores contribuyentes al control inadecuado de pacientes con epilepsia (FT y RAM).

Es fundamental el apoyo de los servicios de farmacia clínica para la detección y corrección oportuna de posibles errores de medicación como las interacciones medicamentosas o el monitoreo insuficiente de la terapia antiepiléptica, ya que esto debería redundar en una optimización de la relación beneficio/riesgo para estos medicamentos y en un mejor control de los pacientes que padecen esta enfermedad.

Interacciones medicamentosas y monitoreo terapéutico inadecuado en un grupo de pacientes epilépticos colombianos.

Calderón Ospina CA, Aristizábal Gutiérrez FA.

❖ ORIGINAL BREVE

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruíz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA, Ruíz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA. Considerations regarding the reporting and evaluation of therapeutic failure in pharmacovigilance. *Rev Fac Med.* 2019; 67:287-92.
2. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018; 40:526-48.
3. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol.* 2017; 264:1811-24.
4. Almohammadi AM, Huzaim RM. Level of physicians' awareness of antiepileptic drug adverse effects. *Epilepsy Behav.* 2018; 89:59-62.
5. Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT. Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65:1720-6.