

Evaluación del monitoreo de anticonvulsivantes en un centro de referencia para el tratamiento de la epilepsia en Bogotá

Martha Lozada-Camacho*

Beatriz Cepeda de Romero**

Resumen

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo para evaluar el monitoreo de anticonvulsivantes mediante el análisis de 1017 consultas correspondientes a 272 pacientes que ingresaron por primera vez a la institución entre agosto de 1998 y agosto del 2000. Los parámetros analizados fueron los establecidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (1993) para el monitoreo de anticonvulsivantes.

Se solicitó nivel sérico en el 32.1% de las consultas que lo requerían y se les practicó la determinación al 11.2% de estas. Ninguno de los reportes de nivel sérico contiene información referente a régimen terapéutico, hora de toma de la última dosis ni hora de toma de la muestra. Se detectó un bajo cumplimiento de los lineamientos establecidos para la solicitud de niveles séricos. La ausencia de información en cuanto a las condiciones de toma de la muestra de sangre hace que los datos obtenidos pierdan utilidad y no se puedan realizar con ellos los cálculos farmacocinéticos necesarios.

Palabras clave: Monitoreo de fármacos – Anticonvulsivantes – Farmacocinética clínica en Colombia.

Recibido para evaluación: 17 de Marzo de 2003
Aceptado para publicación: 31 de Mayo de 2003

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.
E-mail: malozada@ciencias.unal.edu.co
** Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.

Summary

Therapeutic monitoring evaluation of antiepileptic drugs in a reference center for the treatment of the Epilepsy in Bogota

In order to evaluate the anticonvulsant monitoring in a Colombian reference center, an observational, descriptive, and retrospective study was made analyzing 1017 consultations of 272 patients who entered by the first time in the institution during August 1998 to August 2000.

The Guidelines for Therapeutic Monitoring on Antiepileptic Drugs elaborated by the Commission on Antiepileptic Drugs of the International League against Epilepsy were the parameters used for comparison.

The blood levels were prescribed in 32.1%, of the consultations that need them. The patients' compliance was 11.2%. The blood level reports do not have information about the therapeutic regimen, timing of the last dosage, and timing of the blood sample.

In the reference center there is not have an appropriate compliance of the therapeutic drug monitoring. The information obtained is not enough and the pharmacokinetic estimates can not be made. It is noted the absence of Pharmacist staff in this process.

Key words: Therapeutic drug monitoring -Antiepileptic drugs - Clinical Pharmacokinetic in Colombia.

Introducción

La epilepsia es una patología de gran impacto en la calidad de vida del individuo y con profundas repercusiones en lo social y económico. La principal estrategia terapéutica en esta enfermedad la constituyen los medicamentos anti-convulsivantes, que en la mayoría de los casos requieren ser administrados por períodos prolongados de tiempo.

El monitoreo de fármacos se estableció ampliamente en la década de los años setenta cuando se comprobó que existía un factor cinético que podía ser variable entre los diferentes pacientes y que al ser establecido y analizado mejoraba apreciablemente el tratamiento del paciente. Por ejemplo, cuando los regímenes de dosificación en niños epilépticos tratados con etosuximida, fueron monitoreados se logró un 74.0% en el control completo de las crisis de

ausencia, comparado contra un 47.0% antes del monitoreo (1).

Puede definirse como el proceso de utilizar la concentración sérica del fármaco junto con la información farmacocinética y farmacodinámica disponibles para optimizar el tratamiento farmacológico y lograr tratamientos más eficaces y más seguros para nuestros pacientes. Es una herramienta que ha permitido optimizar la terapia farmacológica y llegar a individualizarla para mejorar la calidad del tratamiento en un paciente específico (2,3). Debe ser considerado como un proceso que envuelve una serie de actividades interrelacionadas entre sí y no simplemente como un valor numérico de una concentración sérica.

A nivel mundial se realiza ampliamente desde hace más de treinta años y la tendencia actual es racionalizarlo pues se ha llegado a usar en exceso (2). En Colombia se observa la

tendencia opuesta, el monitoreo de fármacos es poco utilizado entre otras razones por los costos elevados, que en patologías como la epilepsia van acompañados de otros exámenes como electroencefalograma, telemetría, resonancia magnética nuclear, también costosos.

El presente estudio surgió de la necesidad de establecer cómo se está realizando el monitoreo de anticonvulsivantes en nuestro entorno pues la información mundial sobre el tema señala la importancia de la individualización del tratamiento farmacológico en los pacientes con epilepsia. Esta investigación constituye una primera aproximación en la que se diseña un estudio para evaluar la realización del monitoreo en un centro de referencia para epilepsia en Colombia.

En él se pretende establecer las condiciones en las que se está realizando el monitoreo de anticonvulsivantes en la institución seleccionada en Bogotá, para presentar propuestas de mejoramiento en la utilización de esta herramienta por parte del personal de salud de esta institución.

Parte experimental

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo. Se consideró como población objeto de estudio las consultas de los pacientes que ingresaron, por primera vez a consulta externa en la institución entre agosto de 1998 y agosto del 2000 y requirieron iniciar tratamiento anticonvulsivante. Se excluyeron las consultas de pacientes que por razones personales abandonaron el tratamiento o no se pudieron contactar para su seguimiento.

Se recopiló la información de los pacientes que asistieron a consulta hasta julio del 2002 de tal manera que en los primeros pacientes se obtuvo información de cuatro años y en los

últimos pacientes la correspondiente a dos años de tratamiento.

De la revisión de las historias clínicas se recopiló la información correspondiente a: número de historia clínica, género, edad, peso, fecha de inicio del tratamiento anticonvulsivante, fecha de la consulta, estado gestacional, fecha de la última crisis, tratamiento farmacológico actual, modificaciones en el tratamiento farmacológico, eventos adversos, plan de tratamiento, solicitud de niveles séricos y fecha de reporte de niveles séricos.

Se registró información de 1017 consultas y se creó una base de datos en MS Excel 2000® para el manejo de las diferentes variables contempladas en el estudio que permitió efectuar el análisis estadístico descriptivo de cada una de ellas.

Indicadores para monitoreo

Teniendo en cuenta lo contemplado en los lineamientos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (4) y la información disponible en las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se establecieron los siguientes indicadores para la solicitud de niveles séricos: Inicio de tratamiento, reinicio, modificación al régimen de tratamiento, cambio de fármaco, tiempo entre niveles, embarazo, falla terapéutica y eventos adversos.

Para inicio de tratamiento se consideraron las consultas en las cuales se prescribió por primera vez anticonvulsivante.

Se consideran consultas de reinicio aquellas en las que se señala que el paciente había abandonado el tratamiento y el médico dentro de su plan de tratamiento le indica la necesidad de empezarlo nuevamente.

Como modificación al régimen anticonvulsivante se incluyen aquellas consultas en que se

efectuó cambio en la dosis y/o en el intervalo de dosificación del anticonvulsivante.

Se consideró cambio de anticonvulsivante(s) cuando: se suprimió uno o varios de los anticonvulsivantes con que venía siendo tratado el paciente, se cambió un anticonvulsivante por otro o se asoció otro u otros anticonvulsivantes al tratamiento.

Como indicador de tiempo entre niveles en nuestro estudio se tomó un año como periodo de tiempo máximo entre niveles séricos.

Se estableció el tiempo de utilización del nivel sérico como el período de tiempo transcurrido entre la realización del nivel sérico por parte del laboratorio clínico y su utilización por parte del médico en el cambio o la confirmación del tratamiento.

Resultados y discusión

Caracterización de la población

En su mayoría (68.0%) son menores de 18 años. En estos pacientes los cambios fisiológicos, endocrinos y metabólicos debidos al crecimiento son apreciables y se recomienda hacerles un seguimiento más detallado, con relación a los niveles séricos para ajustar sus dosis.

La talla no está contemplada en el formato de consulta externa, se encontró reportada en un pequeño número de las historias clínicas revisadas. Para el ajuste de dosis es necesaria la talla y para el paciente en crecimiento es muy importante para realizar los cálculos farmacocinéticos.

En cuanto al sexo se encontró muy poca diferencia entre el porcentaje de mujeres (49.3%) y hombres (50.7%) por lo cual se puede considerar como una población homogénea, con respecto al género.

Los tratamientos con anticonvulsivante se realizaron como monoterapia o politerapia (más de un anticonvulsivante).

Los fármacos más utilizados fueron carbamazepina y ácido valpróico en monoterapia.

Los anticonvulsivantes de reciente desarrollo fueron muy poco utilizados en la institución durante el período del estudio, observándose en su mayoría como politerapia.

Tabla 1. Caracterización por fármaco.

Fármaco	Monoterapia número de pacientes	Politerapia número de pacientes	% de pacientes
Ácido Valpróico	109	20	47.43
Carbamazepina	110	31	51.84
Clobazam	3	16	6.99
Fenitoína	5	4	3.31
Fenobarbital	6	7	4.78
Gabapentín	0	1	0.37
Lamotrigine	0	1	0.37
Oxcarbazepina	1	3	1.47
Vigabatrín	0	5	1.84

Evaluación de indicadores de monitoreo

Se revisaron las 1017 consultas para determinar en cuales de ellas existía(n) indicador(es) para realizar la solicitud de niveles séricos; los datos se reportan en la Tabla 2.

Para inicio de tratamiento se incluyen solo 269 consultas debido a que en las tres restantes se indicó monoterapia con clobazam, que no amerita ser monitoreado pues no presenta correlación entre N.S. y efecto farmacológico (3, 5).

Podemos apreciar que el porcentaje de solicitud de niveles séricos para todos los indicadores es bajo, especialmente en el inicio del tratamiento lo cual nos señala que no se realiza la individualización recomendada para este tipo de fármacos (6-8). De estos pacientes se

encontró que solo el 7,4% adjuntaron el resultado del nivel sérico en la segunda consulta, para iniciar con la individualización del tratamiento.

Tabla 2. Indicadores de solicitud de nivel sérico.

Indicador para solicitud de nivel sérico	Consultas con indicador	Consultas en que se solicitó N. S.	%
Inicio de tratamiento	269	35	13.0
Reinicio	13	3	23.1
Modific. al régimen	277	84	30.3
Cambio de fármaco	72	16	22.2
Tiempo entre niveles	453	152	33.6
Embarazo	14	8	57.1
Falla terapéutica	211	76	36.0
Eventos adversos	36	15	41.7
		Promedio	32.1

Para el indicador embarazo el porcentaje de solicitud fue un poco mayor que para los demás, pero a pesar de esto sigue siendo inadecuado si tenemos en cuenta que estas pacientes deben ser monitoreadas estrechamente para tratar de mantener los niveles séricos lo más bajos posibles con el objetivo de evitar el daño al feto, pues todos los anticonvulsivantes tienen efecto negativo sobre él (9). Por otra parte el embarazo es un estado fisiológico en el que se puede modificar el comportamiento farmacocinético llevando a alteración en la relación fármaco total - fármaco libre, modificación del volumen total de plasma o biotransformación de algunos fármacos (carbamazepina) por la placenta, entre otros.

En general se observa un bajo cumplimiento para los indicadores de monitoreo presentando un promedio de solicitud de nivel sérico para el 32.1% de las consultas en las cuales existía algún indicador. Esto tiene una mayor relevancia cuando consideramos que la población del presente estudio es en su mayoría (68.0%)

menor de edad y por lo tanto requiere de un mayor seguimiento, pues estos pacientes presentan apreciables cambios fisiológicos, metabólicos y endocrinos que llevan a la modificación de los niveles séricos de los anticonvulsivantes poniéndolos en riesgo de llegar a falla terapéutica o toxicidad.

En cuanto a la realización del nivel sérico ante la sospecha de evento adverso no se señala la toma de muestras de sangre para concentraciones pico (de media a cinco horas después de la toma del medicamento, según la forma farmacéutica y el fármaco) que son las recomendadas para la verificación de toxicidad, pues se necesita determinar los niveles máximos de concentración de anticonvulsivante y no los mínimos en valle, que es como se efectúa habitualmente.

Indicadores por consulta

Dada la variedad de indicadores para monitoreo que señalan los lineamientos internacionales, se encontró que para una misma consulta se podía reportar más de un indicador para solicitud de monitoreo.

La información obtenida de las historias clínicas a este respecto señala consultas con cero indicadores, es decir, consultas en las cuales no existe una causal que amerite la solicitud de monitoreo y aún así se realiza la solicitud del nivel sérico para el 18.4% de estas consultas (ver Tabla 3).

Por otra parte, se observa la existencia de consultas que presentan más de un indicador de monitoreo y a pesar de ello no se realiza la solicitud de nivel sérico, esto es preocupante sobre todo para las consultas con cuatro y cinco indicadores de monitoreo, en las cuales no se solicitó para el 82.4% y el 100% de las consultas respectivamente. Los datos presentados señalan la falta de claridad con relación a cuándo se

debe solicitar la determinación de niveles séricos para este tipo de fármacos.

Tabla 3. Indicadores de solicitud de monitoreo para la misma consulta.

Indicadores	Consultas	No se solicita N.S.	%
5	2	2	100.0
4	34	28	82.4
3	97	57	58.8
2	157	102	65.0
1	314	213	67.8
0	141	115	81.6

Determinación de los niveles séricos

Se encontraron 121 reportes con las historias clínicas e información de otros 31 reportes que no reposan anexados a las historias clínicas. De los reportes encontrados se observó que en ninguno de ellos se incluye régimen de dosificación (dosis e intervalo de dosificación), hora de toma de la última dosis ni hora de toma de la muestra de sangre.

La información sobre el régimen de dosificación es fundamental para establecer las características del tratamiento que viene recibiendo el paciente y realizar la correlación con el nivel sérico obtenido (10, 11).

La hora de toma de la última dosis nos indica cual debe ser la hora de toma de la muestra de sangre teniendo en cuenta el objetivo del monitoreo, pues si se sospecha toxicidad se debe realizar el muestreo para concentraciones pico, mientras que si el objetivo es verificar la falla terapéutica se debe tomar la muestra para concentración mínima (justo antes de la hora de toma de la siguiente dosis). En el caso de las formas farmacéuticas de liberación retardada la literatura recomienda tomar la muestra de

sangre en las dos terceras partes del intervalo de dosificación (1).

Dado que las concentraciones séricas del fármaco implican procesos cinéticos que cambian con el tiempo y que el factor que probablemente contribuye en mayor proporción a la variación interindividual es la velocidad de eliminación (1), es indispensable que se registre la hora exacta de la toma de la muestra y el intervalo de tiempo que ha transcurrido con relación a la toma de la última dosis para poder hacer una adecuada interpretación de esta información. La ausencia de información en cuanto a las condiciones de toma de la muestra de sangre hace que los datos obtenidos pierdan importancia y no se pueda realizar con ellos los cálculos farmacocinéticos necesarios.

Tiempo de utilización del nivel sérico

En la información recopilada se encontró desde niveles séricos que se utilizaron el mismo día del reporte hasta un nivel sérico que se utilizó 357 días después de ser realizado. El 54.5% de los reportes se utilizaron dentro de los diez días siguientes a su determinación.

Cumplimiento del paciente ante la solicitud de nivel sérico

De las 264 solicitudes de realización de nivel sérico los pacientes cumplieron en 92 (34.8%) de ellas para la consulta siguiente a la de la solicitud.

Si tenemos en cuenta que se solicitó la realización del nivel sérico, en promedio, al 32.1% de las consultas en las cuales existía al menos un indicador y que los pacientes cumplieron en un 34.8% esta solicitud, encontramos que el nivel sérico se determinó en el 11.2% de los casos en los cuales estaba justificada su solicitud.

Evaluación de reportes de niveles séricos

En la institución no se cuenta con personal del área farmacéutica que realice la interpretación de la información del nivel sérico, por lo tanto es el médico quien debe recibir el dato de la cuantificación sérica y analizarlo, en forma empírica, para decidir la aplicación de esta información al tratamiento del paciente (12-15). No se dispone de software para el manejo de datos de monitoreo de fármacos.

Se recomienda establecer protocolos que incluyan el monitoreo de anticonvulsivantes dentro del tratamiento al paciente con epilepsia. Integrar un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud en la institución que incluya Neurólogo, Farmacólogo, Químico Farmacéutico, Bacteriólogo, Enfermera, Trabajadora social. Registrar la talla en todas las historias clínicas de los pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes. Realizar un programa de capacitación a los profesionales de la salud de la institución en lo referente al monitoreo de anticonvulsivantes. Abrir una línea de investigación en monitoreo de anticonvulsivantes en el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia.

Conclusiones

Se encontró un bajo cumplimiento para los lineamientos establecidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia en la solicitud de niveles séricos. La ausencia de información en cuanto a las condiciones de toma de la muestra de sangre hace que los datos obtenidos pierdan utilidad y no se pueda realizar con ellos los cálculos farmacocinéticos necesarios. Se evidenció la necesidad de incluir al Químico Farmacéutico dentro del equipo de salud de esta institución, pues es el profesional idóneo para la

interpretación farmacocinética de la información obtenida en los niveles séricos (10). Se requiere la implementación de un programa de monitoreo racional de anticonvulsivantes en la institución.

Bibliografía

1. C. E. Pippenger y N. Massoud, en "Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment" Ed. por L. Z. Benet, New York, Layer Press, 1984, pp 367-393.
2. M. J. Eadie, Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 185 (1998).
3. T. Tomson y S. I. Johannessen, Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 697 (2000).
4. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy: Guidelines for Therapeutic Monitoring on Antiepileptic Drugs, *Epilepsia*, **34**, 585 (1993).
5. R.H. Mattson, Antiepileptic drug monitoring: A reappraisal, *Epilepsia*, **36**, Suppl. 5: S22-S29 (1995).
6. S. M. Tange, V. L. Grey y P. E. Senecal, Therapeutic drug monitoring in pediatrics: A need for improvement, *J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 200 (1994).
7. P. D. Walson, Therapeutic drug monitoring in special populations, *Clinical Chem.*, **44**, 415 (1998).
8. C. L. Harden, Therapeutic safety monitoring: What to look for and when to look for it, *Epilepsia*, **41** (Suppl. 8): S37-S44 (2000).
9. M. J. Morrel, The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome, *Epilepsia*, **37** (Suppl. 6): S34-S42 (1996).

10. American Society of Hospital Pharmacist. Practice standard of ASHP 1991-2 Bethesda MD. Citado en "Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: Farmacocinética clínica" Series OPS - OMS 5.15 (1998).
11. F. Blaise y D. Bourgeois, Antiepileptic drugs in pediatric practice, *Epilepsia*, **36**, Suppl. 2: 534 (1995).
12. R. S. Beardsley, J. M. Freeman y F.A. Appel, Anticonvulsivant serum levels are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physicians. *Epilepsia*, **24**, 330 (1983).
13. D. E. Keiler, J. T. VanDe Voort, J. E. Howard, J. T. Jancik y C. R. Garrett, Monitoring blood levels of selected drugs. *Postgraduate Medicine*, **103**, 209 (1998).
14. L. D. Ried, D. A. McKenna y J. R. Horn, Meta-analysis of research on the effect of clinical pharmacokinetics services on therapeutic drug monitoring, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **45**, 945 (1989).
15. D. W. Bates, S. J. Soldin, P. M. Rainey y J. N. Micelli, Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring, *Clinical Chem.*, **44**, 401 (1998).