

**Laboratorio Biofarmacia y Farmacocinética, Instituto de Investigaciones
Farmacéuticas. Farmacéutica Hospital San Juan de Dios**

**EVALUACIÓN DEL PROCESO DE MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS
ANTICONVULSIVANTES EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

**EVALUATION OF MONITORING PROCESS FOR ANTICONVULSANTS DRUGS
IN SAN JUAN DE DIOS HOSPITAL**

Autores: Lidiette Fonseca González^I, German Madrigal Redondo^{II} Lorena Berrocal Barrantes^{III}, María Gabriela Sandí Bogantes^{IV}, Albert Núñez Chavarría^V

I Doctora en Farmacia, Magister en Biofarmacia, Profesora Asociada e Investigadora de LABIOFAR del INIFAR y del Laboratorio de Físicoquímica Farmacéutica de la Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica, Código Postal 11501-2060, San José, Costa Rica.

II Doctor en Farmacia, Magister en Propiedad Intelectual, Profesor Asociado e Investigador de LABIOFAR del INIFAR y del Laboratorio de Físicoquímica Farmacéutica de la Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica.
generacionlcr96@gmail.com

III Doctora en Farmacia, Profesora Ad Honorem e Investigadora de LABIOFAR del INIFAR y del Laboratorio de Físicoquímica Farmacéutica de la Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica.

IV Doctora en Farmacia, Investigadora colaboradora del Laboratorio Biofarmacia y Farmacocinética (LABIOFAR) del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas

(INIFAR), Farmacéutica del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica,
Codigo Postal 11501-2060, San José, Costa Rica.

V Doctor en Farmacia, Investigador colaborador de LABIOFAR del INIFAR.
Farmacéutica del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, Código
Postal 11501-2060, San José, Costa Rica.

Resumen

Introducción: El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficiencia del proceso de monitorización de fármacos como fenitoína, carbamazepina y valproato sódico en el servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios y encontrar si se sigue un protocolo para la toma de muestras y análisis de resultados donde intervenga el farmacéutico, o el médico. Se escogieron estos medicamentos por ser de dosificación compleja y por tanto los pacientes normalmente sufren problemas relacionados a la subdosificación, o sobredosificación, así como interacciones, y, o efectos adversos.

Métodos: El estudio es de tipo retrospectivo y cuali-cuantitativo, realizado por tres años. Se utilizó una muestra aleatoria representativa del total de los pacientes monitorizados en total 279, se recolectaron los datos mediante un instrumento validado por expertos, posteriormente se analizó la información obtenida.

Resultados: Se encontró que la toma de las muestras, el análisis farmacocinético, el diseño de regímenes de dosificación, así como la interpretación de datos plasmáticos, son totalmente arbitrarios y no está vinculado con la intervención del farmacéutico. A pesar de la monitorización, en el 50 % de los casos no existió una intervención del médico al conocer los resultados de niveles plasmáticos.

Conclusiones: Es necesario establecer un servicio de farmacocinética clínica que realice y analice mediante un grupo interdisciplinario la monitorización de fármacos anticonvulsivantes para evitar que se genere desperdicio de recursos, y además no se está beneficiando al paciente con una mayor seguridad y eficacia del tratamiento.

Palabras Clave: Anticonvulsivantes Carbamazepina, Farmacocinética Clínica, Fenitoína, Valproato.

Abstract

Introduction: This study aims to evaluate the efficiency of the drug monitoring process as phenytoin, carbamazepine and sodium valproate in the Neurology of the Hospital San Juan de Dios and find if it is followed a protocol for sampling and analysis of results where intervention pharmacist, or physician, these drugs were chosen because of dosing these products are complex and therefore patients usually suffer from problems related to underdosing or overdosing, as well as interactions, or adverse effects. Method: The study is retrospective and qualitative-quantitative research was conducted for three years, we used a representative sample of all patients monitored a total of 279, the data were collected using an instrument validated by experts then analyzed the information obtained it was found that the taking of samples, pharmacokinetic analysis, the design of dosing regimens and plasma data interpretation, are completely arbitrary and is not bound by the intervention of the pharmacist. We found that despite monitoring, 50% of cases there was no medical intervention at the results of plasma levels. From these data it was concluded that it is necessary to establish a clinical pharmacokinetic service made and tested by an interdisciplinary group monitoring anticonvulsant drugs, because otherwise it generates a waste of resources, and it is not benefiting the greater patient safety and treatment efficacy.

Key words: Anticonvulsants, Carbamazepine, Pharmacokinetic, Phenytoin, Valproate.

Introducción

La monitorización de niveles plasmáticos de fármacos en pacientes hospitalizados es una importante actividad realizada a nivel de los Hospitales Nacionales. En general, la monitorización permite al médico definir si los niveles del principio activo, analizado se encuentran dentro del rango terapéutico adecuado y ajustar la dosificación en caso de que no se encuentre dentro del mismo, además permite disminuir o prevenir efectos secundarios graves o interacciones con otros medicamentos debido al efecto acumulativo de algunos fármacos ¹.

Esta actividad a nivel internacional se dirige principalmente por profesionales farmacéuticos especializados, en un Servicio de Farmacocinética Clínica formado por un equipo multidisciplinar, cuyo objetivo principal es alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos, a partir de la individualización posológica y optimización de tratamientos farmacológicos ^{2,3}.

Los farmacéuticos gracias a sus conocimientos son el personal adecuado para brindar este servicio que una vez implementado adecuadamente en un hospital, asegura el correcto tratamiento farmacológico del paciente, con una terapia más efectiva y menos riesgos de presentar reacciones adversas, además de reducir el tiempo e internamiento del paciente, lo que reduce los costos efectivos. De aquí la relevancia de contar en los hospitales con Unidades de Farmacocinética Clínica capaces de ayudar a los médicos en la interpretación de las concentraciones de los fármacos y además establecer criterios de monitorización (fármacos y grupos de pacientes que deben ser monitorizados, frecuencia de la monitorización, tiempo de muestreo y obtención de información clínica necesaria), elaborar las pautas de

dosificación y establecer una sistemática definida de actuación y elaboración de informes ^{1,2,3}.

En Costa Rica, no se da de esta manera, ya que no existen dichos Servicios a nivel hospitalario de forma adecuada, es decir una unidad independiente de Farmacocinética Clínica. Uno de los principales objetivos de este estudio es demostrar la importancia de la creación de este servicio, como una forma de mejorar no sólo la atención de pacientes hospitalizados, sino como una forma de ahorrar costos en la atención de pacientes y en la compra de medicamentos, gracias a una mejor utilización de los recursos.

La creación de un Servicio de Farmacocinética Clínica se manifestaría en beneficios para el sistema sanitario como en una reducción del número de monitorizaciones innecesarias, reducción del número de pacientes infra o sobredosificados, mejorando el cuidado del paciente y reduciendo significativamente la estancia hospitalaria. Por estas razones, las Unidades de Farmacocinética Clínica son fundamentales en los grandes hospitales ^{3,4,5}.

No obstante, con frecuencia estas determinaciones son innecesarias, se debe tomar en cuenta que la monitorización no se puede aplicar a todo fármaco ni a todo tipo de paciente, el médico debe conocer las principales indicaciones para racionalizar su uso; también, muchas veces la obtención de las muestras es inapropiada o son interpretadas inadecuadamente ya que esto requiere de conocimiento tanto farmacocinético como farmacodinámico ².

Un estudio publicado por Schoenenberger y otros en 1995, mostraron que un 73% de la determinación de los niveles séricos, en varios hospitales de la localidad, fueron inapropiados, lo que llevó a un costo total del proceso de 414.712 dólares,

ellos estimaron que de haber aplicado un procedimiento adecuado el costo se hubiera reducido a 111.972 dólares^{3,4}.

Por todo ello deben observarse algunos principios para racionalizar el uso de la monitorización de fármacos y asegurarse que se está llevando a cabo un adecuado proceso de monitorización de los niveles séricos en los hospitales nacionales. Es deber del farmacéutico velar por que esto sea así, ya que es el profesional del área de salud que tiene un mayor conocimiento en el área de farmacocinética⁴⁻⁷. El objetivo es evaluar la eficiencia del proceso de monitorización de fármacos como Fenitoína, Carbamazepina y Valproato Sódico en el servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios (HSJD) y encontrar si se sigue un protocolo para la toma de muestras y análisis de resultados donde intervenga el farmacéutico, o el médico.

La Fenitoína (FEN) fue el primer fármaco que careciendo de acción sedante o hipnótica mostró una buena capacidad anticonvulsivante. Presenta elevada actividad antiepiléptica en crisis idiopáticas tónico-clónicas generalizadas y parciales⁷⁻⁹.

Para la Fenitoína las indicaciones clínicas más frecuente son las crisis epilépticas del gran mal y del status epilépticus. No está indicada en el pequeño mal. También puede utilizarse en las convulsiones de la eclampsia. La Fenitoína interacciona con muchos fármacos. Entre los fármacos que aumentan su metabolismo se encuentran carbamazepina, ácido fólico, dexametasona y rifampicina. Otras sustancias Inhiben su metabolismo, aumentando por tanto sus niveles plasmáticos como por ejemplo ácido valproico, isoniazida, cimetidina, fenilbutazona, cloramfenicol, carbamazepina y sulfonamidas⁸⁻¹⁰.

La carbamazepina (CBZ) ha sido considerada como una droga efectiva y bien tolerada para el tratamiento de varios tipos de alteraciones convulsivas, incluyendo crisis generalizadas tónico-clónicas, simples parciales o convulsiones parciales complejas. Esta indicada también para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo, dolor tabético y otras alteraciones afectivas ¹⁰.

La mayoría de las interacciones de la carbamazepina agudas son voluntarias. La intoxicación no es grave, y con la excepción de complicaciones debido a otros medicamentos consumidos, o patologías del paciente, la recuperación ocurre en el período de 48 horas aún después de la ingesta de dosis masivas. En los casos descritos de evolución fatal, aparecen complicaciones respiratorias, siendo la más frecuente la insuficiencia respiratoria aguda por aspiración del contenido gástrico¹¹.

El otro principio activo del cual se evalúa su monitorización es el valproato sódico, el cuál fue sintetizado en 1882 y utilizado como disolvente orgánico. Sus propiedades como antiepiléptico fueron descubiertas por casualidad ya que en un estudio sustancias antiepilépticas todas mostraron una actividad muy similar, encontrándose después que el solvente utilizado ácido valproico era el que poseía dichas propiedades ¹².

.El ácido valproico ha demostrado su efectividad tanto en las crisis generalizadas como en las crisis focales y en las focales secundariamente generalizadas. Hasta el momento actual no se ha demostrado empeoramiento de ningún tipo de crisis, a diferencia de la mayoría de fármacos antiepilépticos los cuales pueden agravar algunos tipos de crisis ¹². Su sal valproato de sodio es hidrosoluble es la que se

usa principalmente en los servicios de salud de Costa Rica, aunque existe formas cálcica, magnésica y otras sales ¹²⁻¹⁴.

Los anticonvulsivantes son fármacos que deben monitorizarse de rutina como puede deducirse de todo lo dicho anteriormente. Podemos resumir como sigue las razones que obligan a la monitorización:

- 1) Se administran en tratamientos crónicos que pueden durar toda la vida del paciente.
- 2) Las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica están sometidas a una amplia variabilidad interindividual.
- 3) La saturación de su metabolismo dentro del intervalo terapéutico hace que leves incrementos de la dosis produzcan aumentos notables de las concentraciones plasmáticas.
- 4) Son fármacos muy susceptible de interacciones entre fármaco del mismo tipo, de modo que sus concentraciones plasmáticas pueden alterarse en tratamientos conjuntos, bien sea por inhibición de las enzimas que metabolizan la fenitoína (disulfirán, isoniazida, cloramfenicol), o por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas (valproato, salicilatos, bilirrubina) con lo que aumenta la fracción libre del fármaco. Por ambos mecanismos los niveles plasmáticos pueden llegar a ser causantes de toxicidad aguda ^{13,14}.
- 5) Incluso a dosis terapéuticas pueden existir interacciones por ejemplo la fenitoína posee un efecto depresor miocárdico, que debe ser vigilado ^{1-3,13,14}.

Como se ha indicado anteriormente, los anticonvulsivantes, producen interacciones entre ellos mismos lo que implica que una sobredosificación, o subdosificación puede ocurrir si no existe un correcto monitoreo de fármacos,

además es común tratar pacientes con una combinación de carbamazepina, valproato de sodio y fenitoína, en casos refractarios al tratamiento monodosis^{15,16}. Este estudio pretendió encontrar las falencias en la monitorización de fármacos anticonvulsivantes

Métodos

El presente trabajo es un estudio retrospectivo cualitativo-descriptivo, se llevo a cabo en las instalaciones del Hospital San Juan de Dios en específico, en los servicios de Neurología y Farmacia, así como en el archivo del Hospital, el análisis y discusión se realizó en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, el mismo se desarrollo entre los años 2005 a 2010 con los pacientes del Servicio de Neurología.

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica de los materiales publicados en bases de datos revistas científicas y libros de texto sobre los procesos de monitorización de los medicamentos anticonvulsivantes, las características farmacocinéticas, y los principales parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticas. Las variables evaluadas fueron tipo de fármaco, fecha de inicio de tratamiento, fecha de monitorización, indicación de monitorización, horas de administración del fármaco, horas toma de muestra, acción tomada, edad, sexo, otros medicamentos tomados concomitantemente, dosis e intervalo de dosificación.

Se planteó evaluar el proceso de monitorización de fármacos anticonvulsivantes en la población a partir de una muestra estadísticamente significativa de expedientes de pacientes que utilizan fenitoína, carbamazepina, y, o valproato de sodio, al momento de realizar el estudio, correspondía dicha población a 1414

pacientes, para seleccionar la muestra se utilizó un muestro aleatorio sin sustitución, y se tomaron como parte de la muestra los expedientes de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

A partir de esta población se tomo una muestra irrestricta aleatoria sin sustitución para una población utilizando el generador de números aleatorios de Microsoft Office Excel, con un límite de error de estimación de 0,05 y una probabilidad de éxito de 0,30, que consistió en encontrar 279 expedientes (que cumplieran los criterios de inclusión) de pacientes del Servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios que reciben tratamiento con Fenitoína, Carbamazepina y, o Valproato de sodio, para obtener esta muestra se utilizó un generador de números aleatorios para obtener el No de expediente a muestrear y en caso de no cumplir los criterios de inclusión, este expediente se retiraba de la lista a muestrear, luego a los expedientes seleccionados se les aplicó los criterios de exclusión, de los cuáles solamente 63 expedientes cumplieron ambos criterios de exclusión e inclusión. Se tomaron como criterios de inclusión y exclusión los siguientes.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes ambulatorios que retiren medicamentos a través del Servicio de Consulta Externa de la Farmacia del HSJD.
2. Expedientes de pacientes que utilizan FEN, CBZ y/o ÁcidoValproico o sus sales para el tratamiento de crisis convulsivas.
3. Expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Neurología del HSJD.

Criterios de exclusión

1. Expedientes de pacientes que utilicen estos medicamentos para tratar otro tipo de patología.

A los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, y exclusión se les aplicó un instrumento validado por expertos en la cual un grupo de tres farmacéuticos paso al instrumento a estudiantes y profesionales que participarían en la recolección de información y les colocaron 10 expedientes, luego comprobaron si la información correspondía a la indicada y si la misma era la que se deseaba recolectar, de esta forma se corrigió el instrumento para hacerlo más claro y se capacitó a los recolectores sobre la información deseada y como tomarla del expediente la siguiente información:

1. Fecha de inicio del tratamiento, dosis, intervalo de dosificación
2. Fecha de toma de muestra
3. Hora de administración del medicamento
4. Hora de toma de muestra
5. Número de muestras tomadas en un intervalo de dosificación.
6. Acción tomada por el médico con respecto al régimen de dosificación

del paciente.

El análisis de datos se realizó mediante triangulación, y el agrupamiento de datos en tablas y gráficos mediante el software Microsoft office Excel.

Resultados

La distribución demográfica por sexo de pacientes que consumían anticonvulsivantes, el número de monitorizaciones por medicamento y por género, la distribución de anticonvulsivantes por género y grupo etario, la distribución de medicamentos por número de pacientes.

En el presente estudio se encontró una muestra inicial que cumplía los criterios de inclusión de 279 expedientes de 1414 de estos 279 solamente 63 expedientes

cumplían los criterios de inclusión y exclusión, de esta muestra el 52,38% son masculinos y 47,62% de pacientes femeninos.

De los pacientes monitorizados el 50% fue monitorizado en una sola ocasión, el 11% en dos ocasiones el 14% en tres y el 25 % en 4 o más ocasiones en el periodo que abarca este estudio.

En el caso de la Fenitoína únicamente el 47,6 % de los pacientes es monitorizado en alguna ocasión en el periodo de estudio. De los pacientes monitorizados, únicamente el 50% fue monitorizado en por lo menos una ocasión, el 23% en por lo menos dos ocasiones, el 10% en tres ocasiones y el 17% en 4 o más ocasiones.

Para el medicamento valproato de sodio el porcentaje de monitorización es aún menor solo llega al 41% de los pacientes son monitorizados en alguna ocasión en el periodo de estudio, de estos 43% fueron monitorizados en solo una ocasión, 38% en dos ocasiones, 15% en tres ocasiones y únicamente el 4% fue monitorizado cuatro o más veces.

En términos generales del total de monitorizaciones, el 48% de las mismas se realizó en una sola ocasión, el 24% en dos ocasiones, el 13 % en tres ocasiones, el 15 % en 4 ocasiones o más veces. Solamente el 15% de los expedientes pacientes muestran una monitorización adecuada según lo recomienda la literatura, mientras el 48% de los pacientes solamente es monitorizado en una ocasión a través de lo largo del estudio.

El 13% de los pacientes que recibieron anticonvulsivantes incluidos en el estudio no recibieron en el periodo de estudio ningún tipo de monitorización de niveles

séricos, lo cual es una severa desventaja clínica para poder conocer el efecto de medicamento y relacionarlo con sus niveles plasmáticos.

Únicamente el 17,5% de los pacientes recibieron cuatro monitorizaciones o más de por lo menos un medicamento, solamente 1,58% de los expedientes analizados mostró evidencia de que se evaluó otros medicamentos que tomaban concomitantemente el paciente y que además recibieron 4 o más monitorizaciones.

La figura 1 muestra la distribución de medicamentos por número de pacientes:

En la figura 2 se describe la distribución de despacho de medicamentos por grupo etario y en la figura 3 se muestra la distribución de monitorizaciones por número de monitorizaciones para la muestra seleccionada.

Discusión

Según lo muestra la figura 1 de los expedientes analizados la mayoría de los pacientes consumen carbamazepina un total de 16 lo que representa un 25% del total de la muestra seleccionada.

Además de carbamazepina, la fenitoína es el segundo fármaco mayor utilizado con un total de 11 pacientes que representa a un 19 % del total de pacientes, el valproato de sodio únicamente es utilizado por 9 pacientes que representa el 15% de los pacientes ver figuras 1 y 2. Por otra parte, la combinación de medicamentos más utilizada como anticonvulsivante son la carbamazepina- valproato y la carbamazepina- fenitoína que representa ambas 14% cada uno de los pacientes totales.

Varios autores coinciden en que no existe un sólo tratamiento anticonvulsivante, debido a que las patologías varían en su mecanismo de acción, aumentando la

importancia de la monitorización de niveles plasmáticos. Sí esta claro que junto con la lamotrigina . la carbamazepina, el valproato de sodio, y la fenitoína son los principios activos utilizados como anticonvulsivantes desplazando al fenobarbital sódico, el cuál fue más utilizado antes de la década de los noventa ^{6,14, 17, 18}.

Otra información importante es que la combinación trivalente Fenitoína-carbamazepina-valproato es usada por el 5% de los pacientes. Al ser estos datos analizados distribuido por edades de la forma que se observa en la figura 7 se observa que el grupo etario de 0 a 20 años, es el que se le dispensa mayor cantidad de carbamazepina, el siguiente en importancia es la fenitoína, en ambos casos se utilizan números reales. Solamente en el grupo de 41 a 61 años se presento el caso de uso del tratamiento trivalente. De igual forma se mantiene en números reales el uso como combinaciones bivalente más importantes la de carbamazepina-valproato, pero esta se concentra en los grupos etarios más grandes de 0 a 20 años y de 41 a 60 años, pero la combinación carbamazepina – fenitoína se dispersa entre los grupos etarios de 0 a 60 años.

A pesar de que se conoce que la lamotrigina posee menos interacciones que otros anticonvulsivantes, se ha demostrado mejores resultados terapéuticos con las combinaciones bivalentes fenitoína-carbamazepina, carbamazepina-valproato sódico, que utilizando solamente lamotrigina, no obstante estas combinaciones tienden a tener más efectos secundarios. La combinaciones bivalentes y trivalentes, deben ser utilizadas en casos de crisis no controladas, o convulsiones refractarias al tratamiento monovalente de cualquier anticonvulsivante, después de al menos cuatro monitorizaciones, o en casos de urgencia, no obstante debido a las numerosas interacciones de estos medicamentos, y sus problemas de

biodisponibilidad es importante buscar la monoterapia, monitorizada que las combinaciones bivalentes, trivalente o polivalentes, principalmente es importante la monitorización en pacientes en edad fértil, debido a la amplia interacción entre anticonvulsivantes y anticonceptivos, y es preferente por tanto la monoterapia ^{1,}

14,19-25

Si se analiza el consumo de medicamentos anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia en el servicio de Neurología del Hospital San Juan de Dios por sexos se observa que los pacientes femeninos consumen más carbamazepina que los pacientes masculinos, el mismo fenómeno se da en el caso de la fenitoína, pero no en el valproato, el cual es más utilizado por los pacientes masculinos, de igual manera los pacientes masculinos son dispensados en mayor proporción con tratamientos bivalentes o trivalente en comparación con las féminas. La combinación fenitoína-valproato es utilizada claramente en mayor porcentaje por los pacientes masculinos que por las mujeres. Por otra parte la combinación carbamazepina-valproato es dispensada por igual para pacientes masculinos y femeninos.

No es recomendable el uso de fenitoína en mujeres en edad fértil, principalmente por sus interacciones con los folatos, no obstante, la monitorización de los niveles plasmáticos, es también una excelente herramienta para poder orientar a las pacientes femeninas para buscar el mejor momento para un embarazo, o al menos buscar alternativas a la medicación, ya sea su disminución, o el cambio de terapia, igualmente debido a los cambios fisiológicos propios del embarazo, y en caso de ser imposible la suspensión del tratamiento, es necesario un monitoreo mensual para ajustar las dosis conforme suceda el aumento de peso, y dar seguimiento al feto continuamente ^{22,23,24}.

La carbamazepina es el medicamento predominante entre pacientes masculinos y femeninos entre 0 y 20 años pero disminuye en el resto de grupos etarios en ambos sexos con excepción del grupo de 61 años y más masculinos, que se mantiene como el principal medicamento usado en esta subcategoría. El caso de la fenitoína es más interesante ya que en pacientes masculinos entre 0 y 20 años no se reporta uso mientras en las pacientes femeninas de este mismo grupo etario el consumo es alto, la combinación de fenitoína-valproato es mayormente utilizada entre pacientes masculinos entre 41 y 60 años, mientras su consumo es casi nulo en mujeres a excepción de una pequeña cantidad de pacientes femeninos entre 0 y 20 años, el mayor consumo de valproato se da entre pacientes masculinos. Los pacientes masculinos entre 41 y 60 años presentan un predominio del uso de la combinación fenitoína-carbamazepina en comparación con las pacientes femeninas del mismo grupo etario

Del análisis de los datos obtenidos sobre el uso de anticonvulsivantes se remarca el mayor uso de carbamazepina en la etapa inicial de tratamiento es decir, se escoge el uso de carbamazepina como principal medicamento para el tratamiento de las convulsiones en ambos sexos como primera opción terapéutica como anticonvulsivante, siendo este medicamento el que presenta uno de los perfiles farmacocinéticos más complicados según la literatura ¹⁴⁻¹⁸, por lo que es indispensable el seguimiento e interpretación de los datos por parte de un farmacéutico ¹⁹. El segundo fármaco más usado es la fenitoína, igualmente presenta una farmacocinética compleja no lineal con la distinción que se usa principalmente como tratamiento inicial en pacientes femeninas mientras en pacientes masculino es usado en etapas posteriores ¹⁵.

Este punto como se ha dicho no es recomendado, incluso la literatura recomienda más el uso de oxycarbamazepina categoría C en el embarazo, más que fenitoína, aunque ambas pueden afectar los niveles de folatos, la fenitoína presenta este problema en mayor medida ^{17,22, 23}.

El valproato de sodio entre pacientes masculinos es el segundo tratamiento de elección en el grupo etario más joven al contrario es la tercera elección entre pacientes femeninos. Los tratamientos bivalentes son usados con más frecuencia en pacientes de grupos etarios superiores a los 20 años, este tipo de combinación, normalmente es usado cuando se presenta resistencia al tratamiento univalente por lo tanto el estudio e interpretación de niveles séricos toma aún más importancia, debido a las posibles interacciones que sucedan entre los fármacos, pudiendo suceder efectos tóxicos o de ineficacia terapéutica ¹⁴⁻¹⁸. Aun que se da en un grupo más reducido el tratamiento trivalente exige aún más controles farmacocinéticos por parte del farmacéutico debido a la multiplicación de las variables en cuestión y la interacción conocida que puede existir entre los tres fármacos ¹⁹⁻²¹.

A pesar de esto, únicamente 28 pacientes (44%) que usaron estos anticonvulsivantes en el año 2005 y 2006 y hasta el año 2008 como se muestra en la figura 3, fue monitorizado a pesar de que expertos en la materia recomiendan monitorizar la totalidad por lo menos una vez cada seis meses ^{14-19, 22,23}, Este punto retoma más importancia en países Latinoamericanos como Costa Rica donde los fármacos son principalmente de tipo multiorigen, algunos de los cuales carecen de estudios de biodisponibilidad que aseguren equivalencia terapéutica. Según las guías de monitorización todos los pacientes, que reciben terapia

anticonvulsivante deben ser monitorizados al menos en cuatro ocasiones al inicio del tratamiento, variando el período según la gravedad y recurrencia de los episodios y continuar la monitorización después de alcanzar los niveles terapéuticos estables al menos cada seis meses, no obstante ni siquiera el 30% fueron monitorizados, y esto implica un amplio riesgo de efectos secundarios, interacciones, e ineficacia, lo que implica un aumento en los costos, ya que probablemente implica un aumento de los eventos e ingresos a hospitalización de los pacientes afectados ^{1, 2, 5, 6, 17}.

De los pacientes monitorizados el 50% lo fue en una sola ocasión, el 11% en dos ocasiones el 14% en tres y el 25 % en 4 o más ocasiones en el periodo que abarca este estudio.

No se pueden establecer tendencias de tratamiento generalizado a partir de la muestra para la población en estudio sobre el consumo, pero existe una evidente diferenciación del tratamiento entre grupos etarios y, o sexo del paciente, en la literatura no se encuentran evidencias de que cierto fármaco sea más útil para controlar las convulsiones en específico para un género en especial, lo que si muestra que no se puede relacionar el consumo de medicamentos en terapia combinatoria con un aumento del número de monitorizaciones.

Otro punto importante es que la tendencia con monoterapia sin monitorización, es la preferencia en la muestra, para tratar las convulsiones, especialmente se prefiere el uso de carbamazepina como primera opción terapéutica, esta elección por la naturaleza farmacocinética de esta sustancia, debería monitorizarse todos los pacientes, no obstante esto no se realiza lo que genera la necesidad de utilizar

otros tratamientos para controlarlas convulsiones, lo que genera a su vez mayor número de internamientos, e ineficacias terapéuticas ^{11, 13, 14,23}.

Si se siguen las recomendaciones de la literatura ^{6,12-19} debería existir al menos un reporte de 232 monitorizaciones para los pacientes en estudio pero suman únicamente 94 en total, lo que refleja un desfase muy importante entre los estándares internacionales y lo que se está realizando, de hecho esta falta de monitorizaciones podría estar generando un aumento del número de recidivas u hospitalizaciones de pacientes, menor eficacia del tratamiento y un aumento de efectos adversos y de interacciones medicamentosas como ya se señaló.

Esto se contrapone a lo que se mostro en la primera parte de este estudio donde a pesar de la monitorización en un 50 % de los casos no existió una intervención del médico al conocer los resultados de niveles plasmáticos, igualmente solo en 1,58%, se comprobó en el expediente la revisión del uso de otros medicamentos y sus posibles interacciones, no obstante esto debería ser a norma, debido a la gran cantidad de productos comerciales que podrían interactuar con los medicamentos, un ejemplo de esto es el consumo común de tintura de valeriana, este producto posee un alto contenido de valproatos que podría afectar los niveles plasmáticos de todos los anticonvulsivantes del presente estudio ¹⁷.

Aunque podría sustentarse en la falta de recursos para llevarse una monitorización total de los pacientes tratados con anticonvulsivantes, es claro que los fármacos anticonvulsivantes no poseen farmacocinéticas simples, por tanto incluso los niveles plasmáticos no pueden garantizar su efecto terapéutico, efectivo, existe importante variabilidad interindividual, intergénero, e interedad, igualmente en la actualidad se sabe de la enorme interacción con medicamentos y entre los

mismos anticonvulsivantes, lo que confirma que es necesario que un profesional farmacéutico evalúe los regímenes de dosificación para este tipo de medicamentos, ya que un médico, o un microbiólogo desconoce los modelos farmacocinéticos y su correlación con efectos terapéuticos, o tóxicos, a partir de este hecho lejos de existir un gasto de recursos, la monitorización es un ahorro de los mismos, ya que como se ha de mostrado en este estudio, si no se realiza monitorización o se realiza de forma incorrecta, solo genera un aumento de las recidivas, un aumento de posibles interacciones, efectos secundarios, y adversos que sufre el paciente y por tanto un aumento de costos en el sistema sanitario costarricense^{1,2, 17, 21-25}.

Entre las conclusiones del presente estudio, se establece una incorrecta monitorización de fármacos anticonvulsivantes en el Hospital San Juan de Dios, debido a que no existe un protocolo que establezca, la monitorización de todos los pacientes que toman anticonvulsivantes, esto debería ser una prioridad para el sistema sanitario costarricense, porque se podría convertir en una forma de optimizar los tratamientos recibidos por los pacientes.

Solamente se realiza un 40,51% de monitorización en pacientes, y con el agravante de que la información recolectada no es analizada, por profesionales farmacéuticos, al no existir un Servicio de Farmacocinética Clínica, que diseñe los protocolos e interprete los resultados, por lo que la información no se emplea en todo su potencial, perjudicando con esto a los pacientes beneficiarios.

No existe evidencia de que los recursos empleados en la monitorización de fármacos anticonvulsivantes este siendo utilizada, a todo su potencial sobre todo para el uso racional de medicamentos, disminución de los efectos adversos, y

disminución de recidivas o control efectivo de niveles terapéuticos séricos de anticonvulsivantes.

Referencias bibliográficas

1. Domenech J, Martínez J., Pla J. Biofarmacia y Farmacocinética. 2da ed; Editorial Síntesis; España; 2000; pp 355-388.
2. Eadie M. Therapeutic Drug Monitoring – Antiepileptics Drugs. British Journal of Clinical Pharmacology. 2001; 52: 11S-20S
3. Eadie M. The Treatment of Epilepsy, 2da Edición; John Wiley & Sons, Ltd; 2008; DOI: 10.1002/9780470752463.ch40
4. American Society of Health-System Pharmacists. Statement on the pharmacist's role in clinical pharmacokinetic monitoring. Review 2008 Visualizado el 23 de enero de 2012 en <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ashp.org%2FDocLibrary%2FBestPractices%2FSpecificStPKMonitor.aspx&ei=7wyiT6HRMYOe2gXP3vDWCA&usg=AFQjCNFWpi5TvGq7KtJxOLkil26SuLGIDA>. 2008; 55:1726 –1727.
5. Ammes, J. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. Rev. bras. ter. intensiva [online]. 2008, vol.20, n.4, pp. 349-354. ISSN 0103-507X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2008000400006>
6. Winter M E, Tozer T N, In: Evans W E, Schenag J J, Jusko WJ.. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 3da ed. Spokane: Applied Therapeutics; Vancouver Canada; 1992.

7. Martín-Calderón J.L., Varona J., Espina L.M.. Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. Rev Diagn Biol [revista en la Internet]. 2001 Jun [citado 2012 Mayo 03]; 50(2): 65-69. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200001&lng=es.
8. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: do all anticonvulsants have the same mechanism of action? J Clin Psychiatry. 2004;65(2):149-150.
9. Wlaz P., Rolinski Z., Kleinrok Z and Czuczwar S.J. Influence of chronic aminophylline on the anticonvulsant efficacy of phenobarbital and valproate in mice. Epilepsia, 1993; 34:385-389.
10. Kearney Thomas E, Aaron Cynthia K. Anticonvulsant Toxicity. En: Rippe James M, Irwin Richards S, Fink Mitchell, Cerra Frank B. Intensive Care Medicine. Boston. Little Brown. 1996; 1640-1647
11. Liu H., Delgado M., Forman L.J., Eggeres C.M. and Montoya J.L. Simultaneous determination of carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone and their principal metabolites by high performance liquid chromatography with photodiode-array detection. Journal of Chromatography Biomedical Applications, 1993; 616: 105-115.
12. Salas Puij. Farmacología del Valproato Sódico. Emergencias: Revista Soc. Española Medicina de Urgencias y Emergencias 2005; 17; No 5; 1079-1082.
13. Eadie MJ. Formation of active metabolites of anticonvulsant drugs. A review of their pharmacokinetic and therapeutic significance. Clinical Pharmacokinetics. 1991; 21. 27-41.
14. Florez J. Farmacología Humana. 5 ta Ed. Masson, España; 2008.

15. Nation R L, Evans A M and Milne R W: Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin. *Clinical Pharmacokinetics*; 1990; 18: 131-150.
16. Rall Theodore W, Schleifer Leonard S. Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. En: Goodman Gilman A, Rall Theodore W, Nies Alans, Taylor Palmer. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Editorial Médica Panamericana 1991; 433-457.
17. Suppes, T., Majeres, K; Dosing and Monitoring Guidelines for Anticonvulsants; *Psiquiatría Primaria* 11 (10). 2004;:53-70
18. De Marchi, R., Bansal, V., Hung A., Wroblewski, K., et al; Review of Awakening Agents, *The Canadian J. Neurological Sc.* (32), 1 2005, 315 -323.
19. Sunshine I, dir. *Recent Developments in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*. New York: Dekker, 1992.
20. Harris DW; Ostlere L; Buckey C, Whittaker S, Sweny P and Rustin MH. Phenytoin -induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. *British Journal of Dermatology*. 1992; 127; 403-406.
21. Grossman SA, Sheidler VR and Gilbert MR: Decreased phenitoin levels in patients receiving chemotherapy. *American J.I of Medicine*, 1989; 87; 505-510.
22. Troupin A. The Measurement of Anticonvulsivant Agents Levels. *Annals of Internal Medicine* 1984; 100: 854-858
23. Gómez, B., Tejeiro, J. Fármacos antiepilépticos y laboratorio: monitorización de niveles plasmáticos y controles bioquímicos y hematológicos periódicos. *Rev Neurol Clin*. 1: 2000; 326-338.
24. Shargel, L.; *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*; 6 ta Edición; Editorial McGraw Hill; Estados Unidos de América; 2011.

25. Sabers, A.; Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs; *Seizure*; 2008; 17, 141—144.

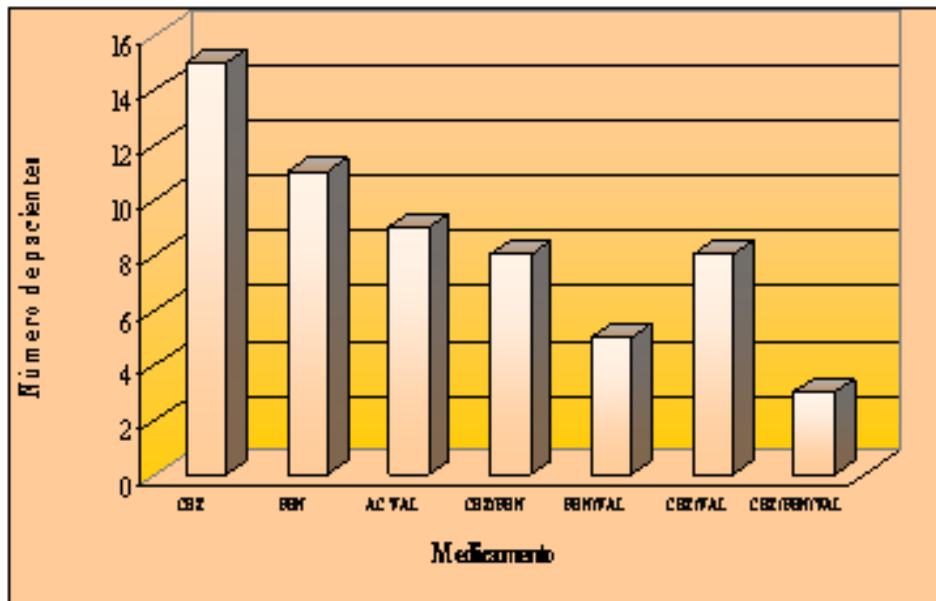


Figura 1. Distribución de medicamentos por número de pacientes

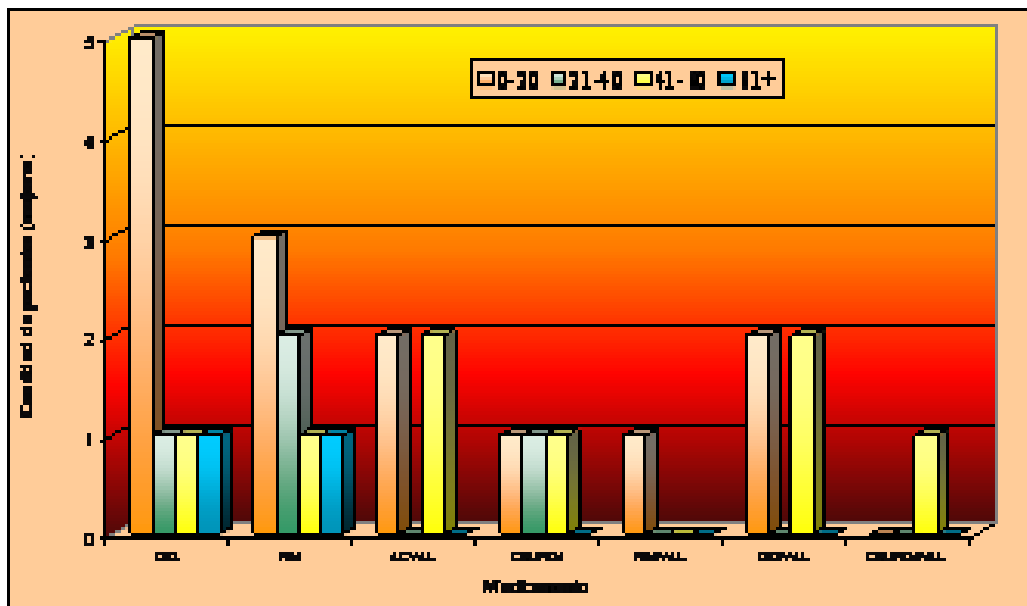


Figura 2. Distribución por grupos etarios del despacho de medicamentos anticonvulsivantes.

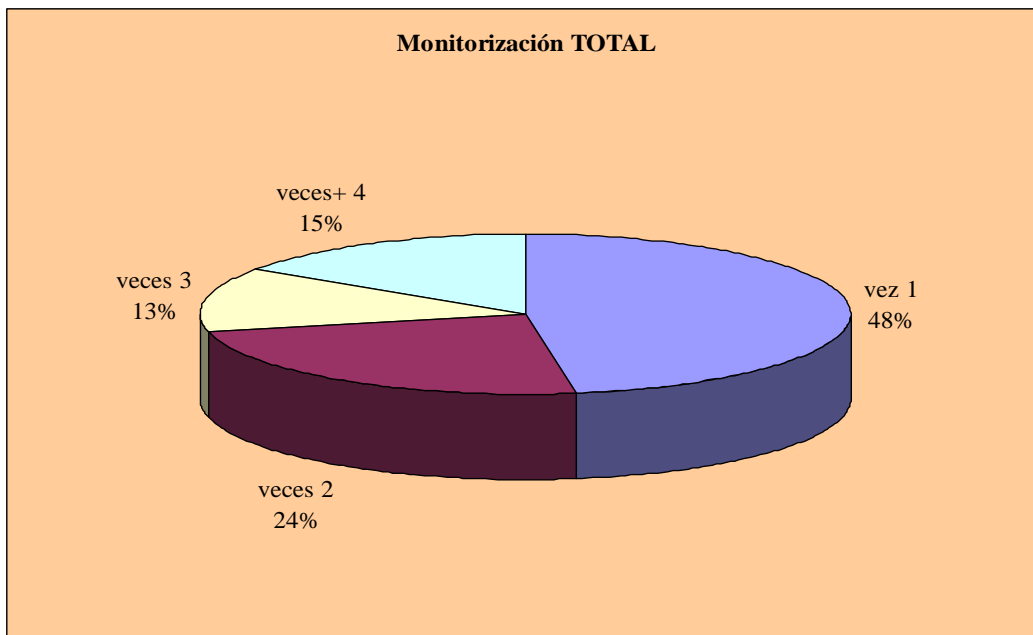


Figura 3. Distribución de monitorizaciones por número de monitorizaciones para la muestra seleccionada.