

ORIGINAL

Patrones de prescripción de antiepilépticos en pacientes colombianos afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud



C.D. Morales-Plaza^a y J.E. Machado-Alba^{b,*}

^a Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^b Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Audifarma S.A., Pereira, Colombia

Recibido el 5 de febrero de 2014; aceptado el 6 de septiembre de 2014

Accesible en línea el 11 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Epilepsia;
Prescripciones de medicamentos;
Anticonvulsivantes;
Carbamazepina;
Ácido valproico;
Clonazepam;
Fenitoína;
Farmacoepidemiología;
Colombia (fuente DeCS)

Resumen

Introducción: La epilepsia constituye un problema neurológico común caracterizado por convulsiones.

Objetivo: Se pretendió determinar los patrones de prescripción de medicamentos antiepilépticos en pacientes afiliados al Sistema de Salud de Colombia.

Métodos: Estudio de corte transversal sobre una base de datos de 6,5 millones de personas. Se seleccionó a pacientes de cualquier sexo y edad, residentes en 88 ciudades, tratados con antiepilépticos desde junio a agosto del 2012. Se diseñó una base de datos de consumo de medicamentos, se hicieron análisis multivariados sobre utilización en terapia combinada y comedición mediante SPSS 20.0.

Resultados: Se estudió a 13.793 pacientes, con edad promedio de $48,9 \pm 22,0$ años; el 52,9% eran mujeres; el 74,4% recibía monoterapia antiepiléptica y el 25,6%, 2 o más anticonvulsivos. El orden de prescripción fue: clásicos (72,9%) y nuevos antiepilépticos (27,1%). Los más frecuentemente empleados fueron: ácido valproico (33,3%), carbamazepina (30,2%), clonazepam (15,7%), pregabalina (10,3%), fenitoína (10,0%) y levetiracetam (7,9%). La mayoría, a dosis superiores a las recomendadas. Las combinaciones más comunes fueron: ácido valproico + clonazepam (10,9%), ácido valproico + carbamazepina (10,0%), carbamazepina + clonazepam (5,6%) y ácido valproico + fenitoína (4,4%). Las comediciones más frecuentes fueron: antihipertensivos (61,0%), hipolipidemiantes (45,8%), antidepresivos (36,7%), antipsicóticos (20,1%), ansiolíticos (7,9%) y litio (1,8%).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: machado@utp.edu.co, jormach66@hotmail.com (J.E. Machado-Alba).

Discusión: Predominan los hábitos de prescripción de medicamentos de alto valor terapéutico, principalmente en la monoterapia antiepiléptica. La mayoría se emplea en dosis mayores a las recomendadas. Se plantea la necesidad de diseñar estrategias educativas para corregir algunos hábitos de prescripción e investigaciones que evalúen la efectividad del tratamiento.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Epilepsy;
Drug prescription;
Anticonvulsants;
Carbamazepine;
Valproic acid;
Clonazepam;
Phenytoin;
Pharmacoepidemiology;
Colombia

Anticonvulsant prescription patterns in patients covered by the Colombian Health System

Abstract

Introduction: Epilepsy is a group of long-term neurological disorders characterised by seizures that may respond to pharmacological treatment.

Objective: Determine the prescribing patterns of anticonvulsants for patients covered by the healthcare system in Colombia.

Methods: Cross-sectional study using a database containing 6.5 million people. From among residents in 88 Colombian cities, we selected patients of both sexes and all ages who were treated continuously with anticonvulsants between June and August 2012. We designed a drug consumption database and performed multivariate analysis for combination treatment and co-medication using SPSS 20.0.

Results: A total of 13,793 patients with mean age of 48.9 ± 22.0 years were studied; 52.9% of the participants were women. Of the patient total, 74.4% were treated in monotherapy and 25.6% received two or more anticonvulsants. Globally, 72.9% of the patients were initially treated with classic anticonvulsants and 27.1% with new drugs. The most frequently used drugs were valproic acid (33.3%), carbamazepine (30.2%), clonazepam (15.7%), pregabalin (10.3%), phenytoin (10.0%) and levetiracetam (7.9%). Most agents were used in higher doses than recommended. The most common combinations were valproic acid + clonazepam (10.9%), valproic acid + carbamazepine (10.0%), carbamazepine + clonazepam (5.6%), valproic acid + phenytoin (4.4%). The most frequently prescribed co-medications were antihypertensives (61.0%), lipid-lowering drugs (45.8%), antidepressants (36.7%), antipsychotics (20.1%), anxiolytics (7.9%), and lithium (1.8%).

Discussion: Doctors predominantly prescribe drugs with a high therapeutic value and favour anticonvulsant monotherapy. Most agents were used in higher doses than recommended. This underlines the need to design educational strategies addressing these prescribing habits, and to undertake research on the effectiveness of treatment.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La epilepsia constituye uno de los problemas neurológicos más frecuentes en la población general, afectando aproximadamente al 1,0-3,0% de las personas y se calcula que casi el 10,0% de la población presenta al menos un episodio convulsivo en su vida¹. Se estima que en el mundo hay aproximadamente 50 millones de personas que la presentan^{2,3}. La incidencia en los países subdesarrollados es mucho más alta; el pobre saneamiento, los deficientes sistemas de salud y el mayor riesgo de infecciones cerebrales contribuyen a esto²⁻⁵.

El riesgo de mortalidad en pacientes con epilepsia se ve incrementado con respecto a la población general de 2 a 3 veces^{6,7} y estas muertes no están directamente relacionadas con las convulsiones, pero se asocian a patologías como neoplasias, accidentes cerebrovasculares, enfermedades isquémicas del corazón, neumonía, suicidios y accidentes, y otro gran número de comorbilidades⁶⁻¹⁷.

Uno de los grandes retos que debe enfrentar el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS) y los organismos de salud es el mejoramiento en la detección, el acceso al tratamiento y el incremento de las tasas de control de los pacientes epilépticos. En 1995 se creó en el país el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos y dentro de un marco de uso adecuado de productos farmacéuticos se adoptó un listado de medicamentos esenciales del Plan Obligatorio de Salud (POS), en el que se incluyen como esenciales 8 agentes antiepilépticos con los que puede contar el médico para manejar la epilepsia en las instituciones de salud del SGSSS: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, ácido valproico, etosuximida, primidona y clonazepam¹⁸. Para acceder a los otros medicamentos del control de la epilepsia, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales a través de mecanismos establecidos por las instituciones prestadoras de servicios de salud, denominados Comités Técnico-Científicos (CTC), donde el médico tratante hace la sustentación de la

necesidad de un medicamento por fuera del listado POS¹⁸; los pacientes también tienen el mecanismo o herramienta legal (tutela) para solicitar el acceso a un medicamento por fuera del listado.

Se pretendió determinar los patrones de prescripción de los medicamentos antiepilépticos para brindar un mayor conocimiento de las prácticas de uso en el país, lo que puede permitir establecer programas de mejoramiento y actualización para conseguir un uso más adecuado de este grupo de fármacos y un mejor tratamiento dirigido al paciente.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal sobre los hábitos de prescripción de medicamentos antiepilépticos en una población aproximada de 6,5 millones de personas afiliadas al régimen contributivo del SGSSS en las Empresas Promotoras de Salud, que corresponde aproximadamente al 31,0% de la población afiliada activa de este régimen en el país y al 13,1% de la población colombiana. Se analizaron los datos de formulación a partir de prescripciones dispensadas desde el 1 de junio al 30 de agosto del 2012 a todos los pacientes tratados con antiepilépticos en las ciudades colombianas en las que se dispone de bases de datos confiables, que tienen entre 30.000 y 7,5 millones de habitantes.

Se incluyeron los datos de individuos con dispensación de antiepilépticos de todas las edades y cualquier sexo, atendidos en consulta médica y cuyo tratamiento antiepiléptico se mantuvo durante al menos 3 meses. Este requisito tiene como objeto garantizar que los pacientes cumplieran el tratamiento de manera más o menos estable, lo que refleja tolerabilidad a la medicación y adherencia, mientras que se excluyó a las personas que incumplen las citas médicas al final del período de observación, ya que se considera que estos individuos introducen sesgos en un estudio dirigido a describir patrones de empleo de medicamentos utilizados de manera crónica y continua.

A partir de la información sobre los consumos de medicamentos, obtenida de manera sistemática por la empresa dispensadora (Audifarma S.A.) a la población afiliada, se diseñó una base de datos que permitió recoger los siguientes grupos de variables de los pacientes:

1. Sociodemográficas (sexo, edad [niños: 0-17 años, joven: 18-34, adulto: 35-64 y mayor: 65-99], ciudad).
2. Medicamentos antiepilépticos dispensados en Colombia, con sus dosis respectivas (para la cuantificación de dispensación se utilizó como unidad técnica de medida la dosis diaria definida [DDD]). Entre los medicamentos, se consideraron los antiepilépticos que están disponibles en el mercado del país y si fueron prescritos en monoterapia o en terapia combinada.

Se aceptó la comedición como un indicador sustituto de la enfermedad crónica que ha sido asociada como factor de riesgo para los pacientes con epilepsia considerando las siguientes circunstancias: a) antidiabéticos/diabetes mellitus; b) antiparkinsonianos/enfermedad de Parkinson; c) antirretrovirales/virus de la inmunodeficiencia humana-sida; d) antidepresivos/trastorno depresivo; e) ansiolíticos e

hipnóticos/trastornos de ansiedad o sueño; f) hipolipemiantes/dislipidemia; g) metilfenidato/trastorno deficitario de atención; h) nitrovasodilatadores/enfermedad cardíaca isquémica; i) antihipertensivos/hipertensión arterial; j) estabilizantes del afecto/trastorno afectivo bipolar; k) antipsicóticos/psicosis-esquizofrenia, y l) antidemenciales/demencia-enfermedad de Alzheimer. En tales casos se analizó la conveniencia o no del tipo de antiepiléptico elegido con base en los efectos farmacológicos que puedan tener estos medicamentos en la comorbilidad⁹⁻¹⁷.

El protocolo fue clasificado en la categoría de «Investigación sin riesgo», siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 20.0 (IBM, EE. UU.) para Windows. Se emplearon las pruebas de la t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y de la χ^2 para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes la monoterapia/politerapia antiepiléptica y la comedición (sí/no), y como covariables las que se asociaron significativamente a las variables dependientes en los análisis bivariados. Se determinó como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados

De los 13.793 pacientes afiliados al SGSSS en tratamiento antiepiléptico por un período no menor de 3 meses, la distribución por sexo mostró que 7.301 (52,9%) fueron mujeres y 6.491 (47,1%) varones, con una edad promedio de $48,9 \pm 22,0$ años (rango: 1-99 años) (fig. 1); al distribuir por grupos etarios, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres de 0 a 17 años (59,2% vs. 40,8%, $p < 0,001$), de 18 a 34 años (52,9% vs. 47,1%, $p < 0,001$), de 35 a 64 años (44,6% vs. 55,4%, $p < 0,001$) y mayores de 65 años (44,6% vs. 55,4%, $p = 0,007$), respectivamente.

En la tabla 1 se resumen los patrones de prescripción de los medicamentos antiepilépticos utilizados con mayor frecuencia en Colombia. Al considerar los grupos farmacológicos, el 72,9% de ellos fueron convencionales o clásicos, mientras que solo el 27,1% fueron nuevos antiepilépticos. La carbamazepina y el clonazepam estaban siendo usados a dosis usuales, mientras que ácido valproico, fenitoína, levetiracetam, fenobarbital y pregabalina se utilizaron por encima de la DDD. Cabe destacar que no se prescribió etosuximida, felbamato y tiagabina.

Monoterapia frente a terapia combinada

Del total de pacientes del estudio, a 10.257 (74,4%) se les prescribió un solo antiepiléptico, en tanto que a 3.536 (25,6%) se les indicó una asociación de 2 o más antiepilépticos. Hubo 695 (5,0%) con 3, 124 (0,9%) con 4, e incluso 23 (0,16%) de los pacientes con 5 o más de estos medicamentos. La figura 2 muestra la relación monoterapia/terapia combinada para los antiepilépticos que fueron evaluados; se destaca el hecho de que fue más probable emplearlos solos que en combinación. Entre los 3.536 pacientes a quienes se les prescribieron

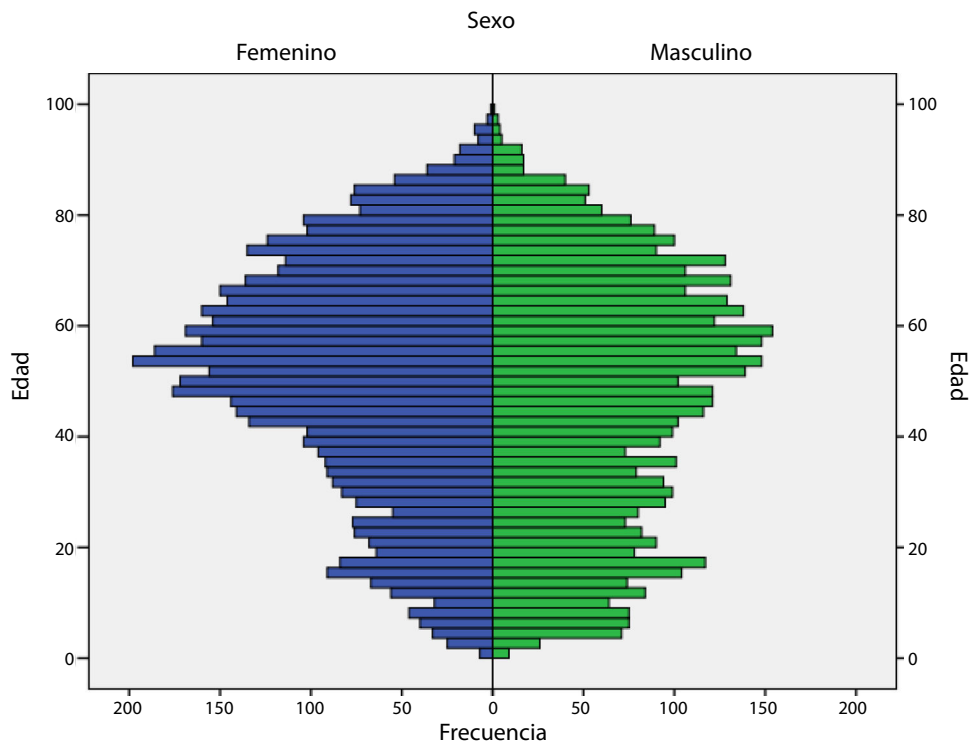


Figura 1 Distribución de 13.793 pacientes tratados con antiepilépticos, por edad y sexo; Colombia, 2012.

asociaciones de antiepilépticos, las utilizadas con mayor frecuencia fueron: ácido valproico+clonazepam (n=387; 10,9%), ácido valproico+carbamazepina (n=352; 10,0%), carbamazepina+clonazepam (n=199; 5,6%) y ácido valproico+fenitoína (n=156; 4,4%); también se identificó que las combinaciones más frecuentes de 3 de estos medicamentos fueron: ácido valproico+carbamazepina+clonazepam (n=81; 11,7%), ácido valproico + carbamazepina+levetiracetam (n=41; 5,9%) seguidas de ácido valproico + clonazepam+lamotrigina (n=39; 5,6%). Se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre recibir monoterapia según el sexo del paciente (mujer: 77,0% vs. hombre: 71,4%; p < 0,001).

Al analizar mediante regresión logística binaria la relación entre el empleo de terapia combinada antiepiléptica y otras variables, se encontró que las variables sexo masculino, edad entre 1-17 y edad entre 18-34 años tuvieron mayor riesgo de recibir terapia antiepiléptica combinada y los mayores de 65 años o aquellos que son tratados en Manizales y Cartagena presentaron una asociación estadísticamente significativa con menor riesgo de ser tratados en terapia combinada (tabla 2).

Tabla 1 Patrones de prescripción de antiepilépticos del listado de medicamentos esenciales en Colombia, 2012

	Prescripciones/usuarios		Dosis prescritas (mg/día)		Relación sexo	Edad
	Número	%	Media	Moda	Masculino:femenino	(media)
Ácido valproico	4.588	33,3	291	270	1,0:1,15	42,9
Carbamazepina	4.163	30,2	202	90	1,0:1,05	50,5
Clonazepam	2.163	15,7	158	90	1,0:1,24	52,2
Pregabalina	1.424	10,3	164	168	1,0:1,32	60,0
Fenitoína	1.373	10,0	274	300	1,0:0,71	57,1
Levetiracetam	1.089	7,9	264	225	1,0:0,98	35,6
Lamotrigina	833	6,0	260	180	1,0:1,07	35,4
Gabapentina	601	4,4	227	180	1,0:0,99	48,9
Oxcarbazepina	514	3,7	190	270	1,0:0,81	28,3
Clobazam	501	3,6	195	180	1,0:0,71	26,5
Fenobarbital	461	3,3	164	180	1,0:0,94	42,4
Topiramato	454	3,3	290	100	1,0:1,34	25,3

Tabla 2 Variables asociadas al tratamiento con terapia antiepiléptica combinada en modelos de regresión logística binaria, Colombia, 2012

Variables	B	EE	Wald	GL	Sig.	OR	IC del 95% Superior	Inferior
Sexo masculino	0,234	0,040	34,294	1	< 0,001	1,263	1,168	1,366
Edad 1-17 años	0,747	0,066	128,898	1	< 0,001	2,110	1,855	2,400
Edad 18-34 años	0,574	0,061	88,310	1	< 0,001	1,775	1,575	2,001
Edad > 65 años	-0,721	0,063	131,337	1	< 0,001	0,486	0,430	0,550
Bogotá	0,018	0,044	0,155	1	0,694	1,018	0,933	1,110
Manizales	-0,336	0,089	14,104	1	< 0,001	0,715	0,600	0,852
Cartagena	-0,215	0,100	4,658	1	0,031	0,806	0,663	0,980
Constante	0,889	0,182	23,746	1	0,000	2,432		

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; GL: grado de libertad; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; Sig.: nivel de significación.

Comedicación

La epilepsia frecuentemente está acompañada de comorbilidades, que necesitan tratamiento adicional. Entre los sujetos incluidos, 7.710 pacientes (55,9%) recibían concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos que reflejan comorbilidad y que podrían tener interacciones con algunos antiepilépticos: antihipertensivos (n=4.704; 61,0% de los pacientes); hipolipidémicos (n=3.531; 45,8%); antidepresivos (n=2.829; 36,7%, y de estos, el 25,8% consumía antidepresivos tricíclicos); antipsicóticos (1.546; 20,1%); ansiolíticos (n=612; 7,9%); litio (n=139; 1,8%); antidemenciales (n=62; 0,8%), y metilfenidato (n=19; 0,24%). Se encontró un total de 1.020 (7,4%) pacientes que recibían concomitantemente 3 psicofármacos, 92 (0,66%) 4 psicofármacos, e incluso 5 (0,04%) que recibían al mismo tiempo 5 psicofármacos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre recibir comedicación y el sexo del paciente, siendo más común entre mujeres (mujer: 59,5% vs. hombre: 51,9%; $p < 0,001$).

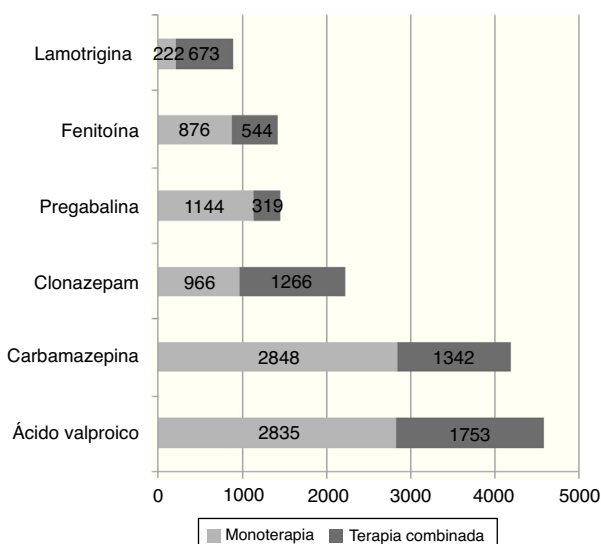


Figura 2 Frecuencia de prescripción de antiepilépticos en monoterapia o politerapia; Colombia, 2012.

Al analizar, mediante regresión logística binaria, la relación entre el empleo de comedicación y otras variables, se encontró que las variables edad entre 35 y 64 años, edad mayor de 65 años, usar antiepilépticos en monoterapia y ser tratado en las ciudades de Pereira, Medellín, Barranquilla y Manizales se asociaron de manera estadísticamente significativa a un mayor riesgo de recibir otros grupos de medicamentos. Mientras que las variables sexo masculino, edad entre 1 y 17 años, y edad entre 18 y 34 años se asociaron a menor riesgo de recibir alguna comedicación (tabla 3).

Comparación entre ciudades

Se compararon las variables demográficas y algunos indicadores de prescripción entre las 88 ciudades colombianas incluidas en este estudio; sin embargo, por razones relacionadas con el bajo número de pacientes en algunas de ellas, en las tablas 4 y 5 solo se incluyeron las 9 mayores, donde residen el 80,9% de las personas evaluadas. Se puede observar que las diferencias fueron significativas en la frecuencia de uso de monoterapia y en la comedicación entre las distintas ciudades. Los consumos de los grupos de antiepilépticos se presentan, además, en forma de DDD (tabla 5), para que puedan ser útiles en posteriores comparaciones.

Discusión

El presente estudio permitió determinar los patrones de prescripción de antiepilépticos utilizados con mayor frecuencia en pacientes afiliados al SGSSS de Colombia; dichos hallazgos pueden ser utilizados por los administradores en salud para tomar decisiones dirigidas a mejorar la atención sanitaria de los pacientes con epilepsia y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Este trabajo demuestra diferencias significativas en cuanto a edad y sexo respecto a la prescripción de antiepilépticos, encontrándose que en menores de 35 años es más frecuente en hombres y en mayores de 35 años es más frecuente en mujeres. Así que los hombres jóvenes reciben tratamiento antiepiléptico más frecuentemente en monoterapia y con menos comedicación que los pacientes del mismo sexo, pero mayores de 35 años. Sin embargo, solo el 28,0% de

Tabla 3 Variables asociadas al tratamiento antiepiléptico con comedición en modelos de regresión logística binaria, Colombia, 2012

Variables	B	EE	Wald	GL	Sig.	OR	IC del 95% Superior	Inferior
Sexo masculino	-0,88	0,038	23,817	1	< 0,001	0,829	0,769	0,894
Edad 1-17 años	-2,595	0,113	530,649	1	< 0,001	0,075	0,060	0,093
Edad 18-34 años	-1,263	0,070	322,302	1	< 0,001	0,283	0,246	0,325
Edad 35-64 años	0,107	0,046	5,382	1	0,020	1,113	1,017	1,219
Edad > 65 años	1,387	0,065	459,192	1	< 0,001	4,001	3,525	4,543
Monoterapia	0,511	0,044	134,730	1	< 0,001	1,667	1,529	1,817
Pereira	0,214	0,071	8,989	1	0,003	1,239	1,077	1,425
Medellín	0,550	0,106	27,064	1	< 0,001	1,733	1,409	2,131
Bogotá	-0,063	0,048	1,725	1	0,189	0,939	0,855	1,032
Barranquilla	0,356	0,064	30,921	1	< 0,001	1,427	1,259	1,618
Manizales	0,442	0,083	28,346	1	< 0,001	1,556	1,322	1,831
Constante	-0,089	0,054	2,714	1	0,099	0,914		

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; GL: grado de libertad; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; Sig.: nivel de significación.

los pacientes son menores de 35 años, por lo que se puede concluir que la mayoría de quienes los reciben presentan epilepsia y otras comorbilidades asociadas a la edad¹⁹⁻²⁴. Cabe destacar que, al tratarse de un listado cerrado de medicamentos, se entiende por qué más del 74,8% de los pacientes son tratados con los medicamentos incluidos en el mismo, aunque existe la opción de emplear medicamentos por fuera del listado, solicitados a través de la evaluación de un CTC o una tutela¹⁸.

El mayor consumo de medicamentos clásicos (72,9%) refleja resultados contrarios a la literatura reciente, en la cual, en los últimos años, ha habido una disminución de su consumo debido al potencial terapéutico y el menor riesgo de reacciones adversas de los nuevos antiepilépticos y al incremento del uso de este grupo de medicamentos en dolor neuropático²¹. También las dosis empleadas para tratar a estos pacientes son mayores a las recomendadas como efectivas para la mayoría de estos (tabla 1), con excepción de carbamazepina y clonazepam, por lo que esta conducta puede reflejar un menor control de la entidad con los otros medicamentos y, por lo tanto, la necesidad de dosis mayores, o que los medicamentos estén siendo utilizados en alguna indicación diferente a la aprobada^{18,21}. También es llamativo el elevado porcentaje de pacientes que aún reciben fenobarbital, medicamento ampliamente superado por otros antiepilépticos menos tóxicos^{20,22,23}.

En otros estudios se han observado cifras similares de asociaciones de antiepilépticos (17-42%)^{20,22,23}. La politerapia puede aumentar el riesgo de eventos adversos en estos individuos, pese a que la prescripción concomitante de antiepilépticos clásicos y nuevos puede brindar una terapia más efectiva en los pacientes que no tienen control con un solo medicamento. Además, se debe tener en cuenta que algunos de estos medicamentos se están administrando a dosis mayores que las recomendadas, por lo que pueden aumentar las reacciones adversas y, por ende, disminuir la adherencia al tratamiento^{19,25-28}.

Al inferir sobre las comorbilidades asociadas a partir de la comedición prescrita, se encontró que la hipertensión, la dislipidemia y la depresión son las enfermedades

más prevalentes, cifras similares a las encontradas en otros estudios^{9,14,16}. Se debe tener en cuenta las potenciales interacciones con los calcioantagonistas, ya que la carbamazepina y el fenobarbital pueden causar inducción de enzimas del citocromo P450, encargadas del metabolismo, lo que conlleva a la disminución de sus niveles. Además, la administración con antidepresivos puede prolongar el intervalo QT y producir muerte súbita cardíaca en los pacientes con antecedentes de riesgo cardiovascular y provocar mayores efectos de tipo anticolinérgico; también debe considerarse que estos medicamentos pueden disminuir el umbral convulsivo en los pacientes con epilepsia²⁶. La evaluación de la relación riesgo-beneficio de estas asociaciones debe contemplar el uso de otros antidepresivos que no aumenten los resultados negativos asociados con la medicación²⁸⁻³¹. La esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno afectivo bipolar, la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad son frecuentes en los pacientes que consumen antiepilépticos, y la combinación con los psicofármacos necesarios para su manejo incrementa el riesgo de interacciones sobre el sistema nervioso central y autónomo, y puede afectar la calidad de la vida de los pacientes con epilepsia^{10-13,17,28}.

Las diferencias encontradas en cuanto a los patrones de prescripción entre las distintas ciudades colombianas del estudio, como las frecuencias de utilización de algunos anticonvulsivantes (tablas 2-5), no son sorprendentes, ya que la variabilidad en la atención médica, en particular en los hábitos de prescripción, es un hallazgo constante en los estudios farmacoepidemiológicos³⁰.

Esta investigación presenta ciertas limitaciones para la interpretación de algunos resultados, debido a que la información fue obtenida de bases de datos y no directamente del paciente o prescriptor, y no se consultó la historia clínica, que pueden superarse con otros estudios de utilización de medicamentos correspondientes a la segunda fase de esta línea de investigación, que permitan caracterizar la prescripción de antiepilépticos. Se hace necesaria información acerca de la clasificación de la epilepsia, la incidencia de reacciones adversas, la adherencia, el grado de control de

Tabla 4 Comparación de algunas variables demográficas e indicadores de prescripción de antiepilépticos entre 9 ciudades colombianas, 2012

	Bogotá n = 4.434	Barranquilla n = 1.580	Pereira n = 1.204	Manizales n = 884	Cali n = 834	Cartagena n = 639	Medellín n = 545	Palmira n = 314	Bucaramanga n = 277
<i>Edad promedio</i>	46,0	49,8	53,1	50,7	51,4	43,8	47,8	55,1	46,2
<i>Mujeres (%)</i>	46,0	52,5	57,6	58,0	45,3	56,2	51,0	44,6	51,2
<i>Monoterapia (%)</i>	72,5	72,4	41,3	80,2	72,2	77,7	75,7	72,0	71,8
<i>Comedicación (%)</i>	49,9	62,1	61,7	65,0	55,2	59,4	64,3	58,6	54,2
<i>Tasa prescripción (%)</i>									
Ácido valproico	35,0	28,5	31,2	44,9	35,1	20,0	31,6	34,0	35,0
Carbamazepina	28,1	35,9	31,0	19,6	24,2	43,5	24,0	27,4	24,5
Clonazepam	14,7	25,7	17,6	12,9	13,0	17,7	17,8	12,1	14,8
Pregabalina	8,8	5,0	14,8	13,6	8,8	10,3	16,9	17,2	18,7
Fenitoína	9,9	10,6	10,9	8,8	7,6	8,9	9,1	5,1	11,2
Lamotrigina	8,0	4,1	4,8	3,5	8,0	3,1	5,5	8,3	8,3
Fenobarbital	3,1	4,3	2,7	4,9	2,5	3,0	4,4	4,4	6,1

Tabla 5 Relación entre la dosis media administrada y la dosis diaria definida (DDD) de antiepilépticos en 9 ciudades colombianas, 2012

	Bogotá n = 4.434	Barranquilla n = 1.580	Pereira n = 1.204	Manizales n = 884	Cali n = 834	Cartagena n = 639	Medellín n = 545	Palmira n = 314	Bucaramanga n = 277
Ácido valproico	1,8	1,6	1,6	1,4	1,7	1,5	1,7	1,8	1,8
Carbamazepina	1,6	1,3	1,3	1,1	1,3	1,1	1,4	1,6	1,6
Clonazepam	1,2	1,3	1,8	0,9	1,3	1,4	1,7	1,3	1,7
Pregabalina	2,9	2,4	3,0	2,7	3,4	2,3	3,2	2,7	3,0
Fenitoína	3,2	3,1	2,9	2,9	2,5	3,2	3,1	3,1	3,5
Lamotrigina	2,9	2,5	3,4	2,8	3,3	2,0	2,5	3,2	2,8
Fenobarbital	4,9	6,5	8,7	4,9	5,1	5,1	5,0	4,3	5,5

la epilepsia y las recaídas. Dado que no se evaluaron los criterios iniciales, ni los de control de este trastorno, se desconoce si la prescripción era necesaria o adecuada. Se debe tener en cuenta que, al tratarse de una población cautiva y que recibe medicamentos incluidos en un listado específico, las conclusiones son aplicables a poblaciones que presenten características similares a esta.

A partir de los patrones de prescripción encontrados en este estudio, puede afirmarse que, en general, predominan los hábitos de prescripción de medicamentos incluidos en el listado de medicamentos esenciales del país, principalmente en monoterapia antiepiléptica, y algunos de ellos utilizados a dosis mayores de las recomendadas. Se encontró un número importante de pacientes que reciben 2, 3 y hasta 4 psicofármacos asociados; la causa de este fenómeno se desconoce, pero pone a los pacientes en riesgo de reacciones adversas de tipo extrapiramidal y autonómico. La hipertensión, la dislipidemia, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno afectivo bipolar, la enfermedad de Alzheimer y el trastorno deficitario de atención fueron las comorbilidades más comunes y la presencia de estas enfermedades debe hacer pensar al médico en mejorar el tratamiento antiepiléptico en estos pacientes.

Se deben indagar todas las posibles causas que justifiquen el empleo de dosis mayores a las recomendadas, así como las posibles indicaciones y usos de estos medicamentos; se requieren intervenciones destinadas a mejorar las pautas de prescripción en los pacientes afiliados al SGSSS de Colombia^{30,31}. Se debe hacer un estudio de efectividad del tratamiento antiepiléptico en este mismo grupo de pacientes, valorando la pertinencia de las dosis y la comedición que reciben los pacientes, e investigaciones posteriores que proporcionen herramientas útiles para reducir el riesgo de interacciones.

Financiación

El trabajo recibió financiación de la Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma S.A.

El trabajo no ha sido presentado en ninguna reunión de la SEN.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shneker M, Fountain NB. *Epilepsy. Dis Mon.* 2003;49:426–78.
- De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;12:540–6.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:165–70.
- Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol.* 2005;4:21–31.
- Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: A systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:533–43.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:363–76.
- Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord.* 2004;6:3–13.
- Sander JW, Bell GS. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:349–51.
- Chacón Narvaez V, Muñoz Anduquia CX, Rivas Nieto JC, Miranda Bastidas CA. Estudio descriptivo de la prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia que consultan el Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle (HPUV) y la Liga contra la Epilepsia. (LCE) en Cali, Colombia. *Rev Col Psiquiatría.* 2007;36:31–40.
- Van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP, Adèr HJ, Boenink A, Linszen D, Van Dyck R. Psychosis in epilepsy patients and other chronic medically ill patients and the role of cerebral pathology in the onset of psychosis: A clinical epidemiological study. *Seizure.* 2008;17:446–56.
- López-Gómez M, Espinola M, Ramirez-Bermudez J, Martínez-Juarez IE, Sosa AL. Clinical presentation of anxiety among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:1235–9.
- Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;13:658–61.
- Herrmann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain.* 2007;130:3135–48.
- Daniels ZS, Nick TG, Liu C, Cassidy A, Glauser TA. Obesity is a common comorbidity for pediatric patients with untreated, newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2009;73:658–64.
- Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, Alwell K, Szaflarski JP, Broderick JP, et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: A population-based study. *J Child Neurol.* 2009;24:9–12.
- Paradowski B, Zagrajec MM. Epilepsy in middle-aged and elderly people: A three-year observation. *Epileptic Disord.* 2005;7:91–5.
- Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia.* 2006;47:867–72.
- Comisión de Regulación en Salud. República de Colombia. Acuerdo 029 del 2011 [consultado Marzo 2013]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/sitio/ACTUALIZACION%20POS%202012/Acuerdo%202029%20de%202011.pdf>
- Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res.* 2010;91(2-3):273–82.
- Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):51–9.
- Hsieh LP, Huang CY. Trends in the use of antiepileptic drugs in Taiwan from 2003 to 2007: A population-based national health insurance study. *Epilepsy Res.* 2011;96(1-2):81–8.
- Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders—a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* 2009;87:31–9.
- Hsia Y, Neubert A, Sturkenboom MC, Murray ML, Verhamme KM, Sen F, et al., TEDDY Network of Excellence. Comparison of antiepileptic drug prescribing in children in three European countries. *Epilepsia.* 2010;51:789–96.
- Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology.* 2004;62:872–7.

25. Dörks M, Langner I, Timmer A, Garbe E. Treatment of paediatric epilepsy in Germany: Antiepileptic drug utilisation in children and adolescents with a focus on new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2013;103:45–53.
26. Andrew T, Milinis K, Baker G, Wiesmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure.* 2012;21:610–3.
27. Pollard J, Delanty N. Antiepileptic Drug Interactions. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2007;13:91–105.
28. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: Review on drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2002;24:91–103.
29. Gómez Juanes V, Candás Villar MA, Fidalgo González S, Armesto Gómez J, Calvo Alcántara MJ, de Marino Gómez-Sandoval MA, et al. Analysis of drug consumption with indicators of prescription quality. *Aten Primaria.* 2000;25:618–24.
30. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Antipsychotic prescription patterns in a group of patients affiliated to the Social Security System in Health of Colombia. *Biomédica.* 2013;33:418–28.
31. Machado-Alba JE, Morales Plaza CD, Solarte Gómez MJ. Patrones de prescripción de antidepresivos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30:461–8.