

## Reunión de expertos en epilepsia

### Meeting of epilepsy experts

Jean Paul Vergara Aguilar MD (1), Daniel Nariño González MD (2), Ubier Eduardo Gómez Calzada MD (3), Betty Gómez Arias MD (4), Paula Martínez Micolta MD (5), Diego Rosselli MD, EdM, MSc (6), Camila Pantoja MD (7).

#### RESUMEN

Se estima que aproximadamente setenta millones de personas viven con epilepsia, de las cuales 80% viven en países de ingreso bajo o medio como Colombia. Las personas con epilepsia viven con necesidades insatisfechas. Esta enfermedad, a pesar de ser prevalente, no se ve reflejada en las prioridades de los servicios de salud.

Por lo anterior, existen importantes retos en el tratamiento integral de esta enfermedad. La epilepsia, enfermedad estigmatizada, más allá de los gastos farmacológicos tiene un impacto psicológico y social que resulta en un espectro de discapacidad muy variado, el cual cursa con dolencias notables como la depresión y la ansiedad. Asimismo, las personas con epilepsia tienen una menor tasa de empleo que las personas sin epilepsia, incluso ocho años después de haber comenzado la terapia farmacológica.

El estado libre de crisis, uno de los objetivos principales en la terapia de epilepsia, es difícil de alcanzar en algunos pacientes y, si bien la cantidad de medicamentos anticonvulsivantes ha aumentado notablemente desde 1990, las crisis pueden ser generadas a partir de múltiples mecanismos, lo que se traduce en un reto a la hora de buscar blancos terapéuticos para los medicamentos ya que varias etiologías se pueden traducir clínicamente en tipos de crisis similares.

Aunque la monoterapia sea el ideal del tratamiento en epilepsia, la prioridad es alcanzar una reducción en la frecuencia ictal o un estado libre de crisis, por lo que si no se alcanza con el primer medicamento, la opción de añadir un segundo medicamento es aceptada plenamente.

Existe una gran preocupación alrededor del uso de los medicamentos genéricos, los copia o multifuente y los originales, ya que la concentración y la absorción son muy importantes para su eficacia y seguridad, y es conocido que no deben variar más del 5-10% para evitar cambios del patrón ictal de los pacientes. Se ha considerado que el cambio a medicamentos genéricos o multifuente está asociado con cambios en perfil de seguridad y en el patrón ictal, además de un aumento del uso de los servicios de salud y una alta tasa de cambio a medicamentos de marca, lo que podría aumentar los costos en salud.

- (1) Médico neurólogo especialista en epilepsia y epidemiología clínica, Grupo de Epilepsia, Hospital de San José Centro en Bogotá, Colombia. Secretario de la Asociación Colombiana de Neurología. Bogotá, Colombia.
- (2) Médico neurólogo, neurofisiólogo y epileptólogo. Profesor asociado del Departamento de Neurología de la Pontificia Universidad Javeriana y coordinador del Laboratorio Clínico de Neurofisiología y Epilepsia y del Programa de Cirugía de Epilepsia en el Hospital Universitario San Ignacio. Es el presidente de la Asociación Colombiana de Neurología. Bogotá, Colombia.
- (3) Médico toxicólogo, trabaja en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín. Profesor de farmacología y toxicología para pregrado y postgrado de la Universidad de Antioquia en Medellín. Medellín, Colombia.
- (4) Médica neuróloga, Departamento de Epilepsia en el Hospital San Vicente de Paúl y en Neuromédica en Medellín, Colombia. Orientada en la atención interdisciplinar a pacientes con epilepsia. Medellín, Colombia.
- (5) Médica neuróloga, neurofisióloga y epileptóloga, jefe del Departamento de Epilepsia en el Hospital Militar Central en Bogotá. Orientada hacia el manejo integral del paciente con enfermedades neurológicas y el manejo óptimo de la epilepsia. Bogotá, Colombia.
- (6) Médico neurólogo, profesor del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana, con maestrías en educación en Harvard y en Políticas de Salud en el London School of Economics. Bogotá, Colombia.
- (7) Pontificia Universidad Javeriana, University College of London. Residente de Neurología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio. Representante para Colombia de HIFA (Health Information for All). Bogotá, Colombia.

Por todo lo anterior, se considera que una atención óptima a los pacientes con epilepsia hace referencia a un manejo interdisciplinario en el cual se garantice el acceso y el seguimiento, para lo cual se deben aceptar retos como el entrenamiento del personal en atención primaria y la continuidad del manejo para evitar cambios en la biodisponibilidad, el perfil de seguridad y la toxicidad de los medicamentos.

---

**PALABRAS CLAVE:** Epilepsia; Medicamentos; Calidad de vida (DeCS).

---

### **SUMMARY**

It is estimated that approximately 70 million people live in the world with epilepsy, of which 80% live in low- or middle-income countries such as Colombia. Despite this, people with epilepsy live with unmet needs as, even though epilepsy is a prevalent disease, it is not reflected in the priorities of health services.

This is why there are important challenges in the comprehensive treatment of epilepsy. Epilepsy is a stigmatized disease that, beyond pharmacological expenses, has a psychological and social impact that results in a very varied spectrum of disability, suffering from notable depressions such as depression and anxiety. Likewise, people with epilepsy have a lower employment rate than people without epilepsy even up to 8 years after starting pharmacological therapy.

The crisis-free state, which is one of the main objectives in the therapy of epilepsy, is difficult to achieve in some patients and although the amount of anticonvulsant drugs has increased markedly since 1990, the crises can be generated from multiple mechanisms, which translates into a challenge when looking for therapeutic targets for medications since several etiologies can be translated clinically into similar types of crisis. Although monotherapy is the ideal treatment in epilepsy, the priority is to achieve a reduction in ictal frequency or a crisis-free state, so if it is not achieved with the first medication, the option of adding a second medication is fully accepted.

There is a great concern about the use of generic drugs, copy or multi-source and originals since the concentration and absorption is very important for their effectiveness and safety and it is known that they should not vary more than 5-10% to avoid changes in the ictal pattern of patients. It has been considered that the change to generic or multi-source drugs is associated with changes in the safety profile and changes in the ictal pattern, in addition to an increase in the use of health services and a high rate of change to brand-name drugs, which could increase health costs.

For all of the above, it is considered that optimal care for patients with epilepsy refers to an interdisciplinary management in which access and follow-up are guaranteed, for which challenges such as training of personnel in primary care and health care should be accepted. continuity of management to avoid changes in bioavailability, safety profile and drug toxicity.

---

**KEYWORDS:** Epilepsy; Medications; Quality of life (MeSH).

---

## **INTRODUCCIÓN**

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que aproximadamente setenta millones de personas en el mundo la padecen, y los casos por año suman en torno a 150.000. De este número, 80% corresponde a personas que viven en países de ingresos bajos o medios como Colombia (2). De acuerdo con este mismo reporte, se estima que alrededor del 10% de la población mundial presentará en algún momento de la vida una convulsión (2). A pesar de todo esto, la epilepsia no es una enfermedad en la que se concentre la atención ni que se vea reflejada en las prioridades de los servicios de salud.

Este bajo nivel de atención se traduce en mayores retos para las personas con epilepsia. La alta estigmatización social, sumada a los altos costos asociados — derivados tanto de los costos médicos directos, relacionados con el

tratamiento de la enfermedad, como de otros costos sociales asociados con la productividad laboral— hace parte de las dificultades a las que se enfrentan las personas con epilepsia y sus médicos tratantes. En Estados Unidos, los costos médicos anuales directamente derivados de esta enfermedad en el año 2013 se estimaron entre 2.501 y 11.354 USD (3). Por ende, cada vez se hace más importante comprender que los retos que plantea la enfermedad exigen un abordaje interdisciplinario capaz de comprender y abordar los desafíos clínicos, culturales y sociales (4).

Parte de la dificultad que representa alcanzar un estado libre de crisis consiste en lograr una adherencia satisfactoria a los medicamentos antiepilépticos por parte de los pacientes. Los efectos adversos de los anticonvulsivantes, considerados una de las causas más importantes de la baja adherencia a la terapia farmacológica, son más comunes en los medicamentos tradicionales y un poco menos frecuen-

tes en los medicamentos de nuevas generaciones (5). Otro elemento importante para tener en cuenta en condiciones crónicas como la epilepsia es asegurar que el paciente tenga acceso a los medicamentos. Es esencial garantizar su adecuada distribución y dosificación, evitar las interrupciones y reducir al máximo las barreras tanto en la atención como en la prescripción.

El personal de salud que se encarga del tratamiento de las personas con epilepsia debe ser consciente de su posición clave a la hora de examinar y discutir las estrategias de atención. Por consiguiente, debe encaminar sus acciones hacia una mejor calidad de vida tanto de los pacientes como de su grupo familiar.

El objetivo de esta reunión de expertos en el manejo de epilepsia fue revisar los siguientes temas:

- Necesidades no cubiertas y gastos “intangibles” en epilepsia
- Diferencias entre antiepilépticos innovadores y genéricos
- Modelos de atención y adherencia en epilepsia

La reunión de expertos en epilepsia se llevó a cabo en Bogotá, el 22 de septiembre de 2018. En este documento se resumen los puntos clave de los temas tratados, lo cual incluye ideas, comentarios y recomendaciones hechas por los participantes en la reunión, quienes dedicaron su tiempo y esfuerzos a considerar estos temas tan importantes en el manejo de la epilepsia, con el fin de mejorar los resultados de los pacientes a nivel individual y a nivel social.

### **NECESIDADES NO CUBIERTAS Y GASTOS INTANGIBLES EN EPILEPSIA**

Aunque la epilepsia es un trastorno relativamente frecuente, con una alta carga de enfermedad, y a pesar de los logros conseguidos en su terapia farmacológica o quirúrgica, sigue siendo una enfermedad con necesidades no cubiertas que genera gran cantidad de gastos no visibles (que aquí llamaremos “intangibles”), derivados no solo del tratamiento, sino además de la discapacidad y la disfuncionalidad que la enfermedad conlleva en el individuo.

### **MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS**

La cantidad de medicamentos anticonvulsivantes ha aumentado notablemente desde 1990 (6). Previamente, las opciones terapéuticas que existían eran fenobarbital, carbamazepina, valproato y fenitoína, pero estos generan muchos más efectos adversos que los medicamentos anticonvulsivantes disponibles hoy (6). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que permanecen libres de crisis no ha cambiado dramáticamente en los últimos años (7).

Las crisis pueden ser generadas a partir de múltiples mecanismos, lo cual supone un reto a la hora de buscar blancos terapéuticos para los medicamentos, ya que varias etiologías con diferentes compromisos fisiopatológicos se pueden traducir clínicamente en tipos de crisis similares (7). Esto explica por qué no existe un solo medicamento que sea efectivo en todos los tipos de crisis.

Un reto adicional, a pesar de los avances en los medicamentos anticonvulsivantes, tiene que ver con que muchas personas continúan siendo formuladas con medicamentos de antigua generación, algunas quizás con razones justificadas, pero otras tal vez porque sus médicos no están muy familiarizados con las nuevas terapias (4). Dado que los nuevos medicamentos anticonvulsivantes tienen perfiles de seguridad mejores que los anteriores, esta variable cobra relevancia en el momento de evaluar y optimizar la adherencia a la terapia.

La disponibilidad de medicamentos genéricos en el mercado ha creado un importante debate alrededor de su prescripción. Según la Oficina de Responsabilidad del Gobierno de los Estados Unidos, se estima que en el 2012 la tasa de sustitución de prescripción de medicamentos originales por genéricos para todas las enfermedades fue de 78% (8). Asimismo, en los países de bajos y medianos ingresos se podría ahorrar entre 9 y 89% del gasto en salud si se cambiaran las prescripciones de medicamentos originales de marca por medicamentos genéricos de menor precio (9). Este debate se torna especialmente importante en el tratamiento de la epilepsia. Se ha observado que hasta el 70% de los pacientes presenta dudas sobre la efectividad de los medicamentos genéricos al ser comparados con los originales (10). Este debate presupone un reto para el clínico ya que para mejorar la adherencia de los pacientes al manejo farmacológico se debe no solo ofrecer la mejor alternativa de manejo, sino que además el paciente debe sentir confianza tanto en el clínico como en el medicamento ofrecido.

### **ASPECTOS SOCIOECONÓMICO DEL MANEJO DE LA EPILEPSIA**

Al ser la epilepsia una enfermedad estigmatizada, que afecta de manera importante la calidad de vida, su impacto debe ser considerado más allá de los gastos farmacológicos y enfocado desde su aspecto social y cultural.

Es reconocido que la epilepsia tiene un alto impacto psicológico y social, tanto a nivel personal como familiar, de relaciones interpersonales y de pareja, así como en el entorno educativo o laboral. Aunque la epilepsia resulta en un espectro muy variado de discapacidad, se ha establecido que las personas con esta condición cursan con comorbi-

lidades psicológicas y psiquiátricas notables. La depresión es la más frecuente (11), seguida por la ansiedad (11), la somnolencia diurna ocasionada por trastornos en el sueño (12), y el aumento del riesgo de suicidio, que se ha estimado como tres veces mayor que el de la población general (13). Se ha descrito también que las personas con epilepsia presentan una prevalencia mayor de dificultades en el aprendizaje y mayores quejas de memoria que la población general. Esto se asocia con una menor tasa de educación (11).

En los Estados Unidos, los análisis económicos de personas con epilepsia han mostrado que estos pacientes, incluso los que llevan un tratamiento de manera adherente, gastan aproximadamente 4522 USD más que la población general, en el año 2009 (14). Asimismo, los pacientes con epilepsia tienen ingresos anuales significativamente más bajos, además de una cobertura menor en salud que la población general (14).

En Dinamarca, en el estudio nacional sobre las consecuencias sociales y económicas de la epilepsia, se describió que las personas con epilepsia tienen una menor tasa de empleo que las personas sin epilepsia, desde el momento del diagnóstico y hasta ocho años después de haber comenzado terapia farmacológica (15). Adicionalmente, se describió que las personas con epilepsia que se encuentran empleadas reciben un salario inferior que aquellos que no tienen epilepsia, y en la vejez los costos indirectos se ven aumentados por los pagos pensionales (15). Según este mismo estudio, los costos indirectos de la epilepsia, representados en reducción de la productividad laboral, serían responsables de al menos 75 % de los costos de la enfermedad (15).

Aunque hoy la mayoría de los medicamentos antiepilépticos se enfocan en disminuir las crisis, es importante la implementación de intervenciones que disminuyan también la morbilidad e incentiven la participación equitativa de los pacientes con epilepsia en la sociedad, para así reducir las consecuencias que tiene la enfermedad para las personas diagnosticadas y para las comunidades en las que ellas conviven (15).

## NECESIDADES NO CUBIERTAS Y CALIDAD DE VIDA

El acceso efectivo a la salud se refiere a la capacidad de los individuos de obtener los cuidados que requieren por parte de los servicios de atención, pero además es necesario que el paciente perciba que está recibiendo el manejo adecuado para sus problemas físicos y mentales. Cuando la percepción del paciente es diferente a esta, se considera una necesidad no cubierta (16). Los pacientes con enfermedades crónicas reportan una mayor cantidad de necesidades no cubiertas o insatisfechas que la población general.

Las necesidades insatisfechas usualmente se clasifican en cuatro categorías: dificultad en el acceso a los servicios o falta de disponibilidad de los servicios (porque no estén disponibles en un espacio geográfico o porque el tiempo de espera para el acceso sea muy largo); dificultad en el acceso por los altos costos de la salud o el transporte; pobre aceptación de la oferta en salud (porque el paciente considere que el manejo que recibe no está siendo de ayuda, porque no sepa dónde buscarla o las personas estuviesen muy ocupadas para buscarla); y otras razones, como dificultad en el acceso a la información de salud (16).

Frente a este panorama, está siendo cada vez más reconocido que el tratamiento de la epilepsia debe ir más allá de disminuir las crisis. Siguiendo este lineamiento, las medidas destinadas a mejorar la calidad de vida cobran cada vez mayor importancia en el seguimiento. La calidad de vida está influida por factores biológicos, creencias, valores culturales, sociales y religiosos, además de la gravedad de las crisis, el estigma, el miedo y la presencia de problemas cognitivos o psiquiátricos (17).

La calidad de vida se refiere a una evaluación subjetiva del paciente con determinada condición de salud, en un contexto cultural, social y medioambiental (17). Al evaluarla en las personas con enfermedades crónicas, se debe evaluar la percepción subjetiva (que hace referencia a la percepción individual del impacto de la enfermedad, y está influida por sus experiencias, creencias y expectativas), pero también la perspectiva multidimensional en cuanto a la función física, la salud mental y la función social (18). En una revisión sistemática hecha en el 2005, se consideró que las escalas que deberían preferirse para medir la calidad de vida en pacientes con epilepsia deberían ser: la escala Washington Psychosocial Seizure Inventory (WPSI), Epilepsy Surgery Inventory 55 (ESI-55), Quality of Life in Epilepsy 89 (QOLIE-89), Quality of Life in Epilepsy 31 (QOLIE 31) y Liverpool Batteries (19). De estas, la más difundida en la actualidad es QOLIE-31 (20).

La escala QOLIE-31 evalúa la preocupación frente a las crisis, el bienestar emocional, la sensación de energía o fatiga, las funciones cognitivas, los efectos de los medicamentos, las relaciones sociales y la valoración global de la calidad de vida. De estos aspectos, los que más impacto tienen en el trabajo son la sensación de fatiga y las funciones cognitivas (20).

En el 2012, al preguntar a las personas con epilepsia cuál era la mayor preocupación que tenían en su vida diaria, la primera preocupación referida era tener y mantener un empleo y la segunda estaba relacionada con poder conducir un automóvil (21).

La calidad de vida del paciente debe empezar a mejorar desde la consulta, con una adecuada asesoría sobre la enfer-



medad, sobre las expectativas del tratamiento, un adecuado diagnóstico y un tratamiento que evalúe la seguridad y la tolerabilidad.

### MONOTERAPIA VS. POLITERAPIA

La monoterapia es el tratamiento inicial estándar en epilepsia. Usando el medicamento anticonvulsivante más apropiado para el tipo de crisis del paciente, y también con un perfil de seguridad adecuado, aproximadamente 70% de los pacientes alcanzan el estado libre de crisis con monoterapia (22). Cuando el primer medicamento anticonvulsivante no es tolerado por el paciente, la conducta debe ser cambiar el medicamento por otra monoterapia diferente.

En el 2014, un estudio aleatorizado prospectivo en pacientes con crisis focales que no fueron controladas con monoterapia mostró que no hubo diferencia en la frecuencia de las crisis, ni en el porcentaje de personas que alcanzaron un estado libre de crisis, en los pacientes a quienes se les prescribió monoterapia, comparados con aquellos a quienes se les prescribieron dos medicamentos (23).

Existen situaciones en las que el sentido común indica que es mejor usar monoterapia que politerapia; por ejemplo, cuando la baja adherencia es la causa de la falla terapéutica, o en personas que están tomando múltiples medicamentos por otras comorbilidades, o aquellos con limitaciones económicas que limiten la polifarmacia (24).

Aunque la monoterapia sea la opción ideal, la prioridad es alcanzar una reducción en la frecuencia ictal o un estado libre de crisis. Por ende, si esto no se alcanza con el primer medicamento, la opción de añadir un segundo es plenamente aceptada.

### CARGA ECONÓMICA DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo con un estudio realizado en el 2015, la epilepsia era responsable del 0,88% de las muertes en Colombia, incluyendo las personas que mueren en estatus epiléptico y las que mueren con heridas debido a esta enfermedad (25). El mayor número de pacientes atendidos con diagnóstico de epilepsia se encontró en Bogotá, la cual probablemente reúne consultas de la región de Cundinamarca y zonas aledañas. Siguiendo a Bogotá, se encontró a Nariño, lo cual se considera posiblemente secundario a la alta prevalencia de neurocisticercosis de la región (26).

Además, se estimó que la epilepsia era responsable de la pérdida de 5,25 DALY (años de vida ajustados por discapacidad) por cada 1000 personas-año en Colombia. El 75% de estos DALY perdidos era por muerte prematura, con una mayor carga en hombres que en mujeres (25). A pesar de esto, es claro que los registros de defunción no constituyen una herramienta idónea para estimar los años de

muerte prematura ni la mortalidad atribuible, por presentar un subregistro importante en Colombia (25).

A nivel internacional, en los Estados Unidos, los costos médicos directos y asumidos por el sistema de salud derivados de la epilepsia se estimaron entre 2.501 y 11.354 USD en el año 2013 (3). Esta cifra varía dependiendo del país donde se estudie: en Italia se calcula por paciente por año en 1.302 EUR y en España por paciente por seis meses en 1.055 EUR (0,75 EUR = 1 USD) (3). En los Estados Unidos y en los Países Bajos se han estudiado los gastos de bolsillo. En los Países Bajos se encontró que los pacientes que mayores gastos de bolsillo al mes realizan son los que están siendo tratados en un hospital universitario (147 EUR), seguidos por los pacientes que están siendo tratados en un centro especializado (97 EUR) y por último los pacientes que reciben tratamiento en la práctica general (7 EUR) (27). En los Estados Unidos, los gastos de bolsillo varían dependiendo del estado de aseguramiento, siendo los no asegurados los que reportaron el mayor gasto de bolsillo durante la estancia hospitalaria: 1.018 USD (28).

Sobre los costos indirectos, un estudio español indicó un costo de 1.528 EUR por pérdida de la producción (29), mientras un estudio alemán estimó el costo de la pérdida de producción en 1.610 EUR por un periodo de tres meses (30). En Colombia se necesita mayor investigación en el campo para poder establecer con certeza los gastos directos o indirectos asociados a la epilepsia.

### DIFERENCIAS ENTRE ANTIEPILÉPTICOS GENÉRICOS E INNOVADORES

Se denominan equivalentes químicos los productos que tienen las mismas cantidades rotuladas del medicamento. El hecho de ser equivalentes químicos no implica que los productos sean equivalentes farmacéuticos, para lo cual es necesario no solo que contengan el mismo fármaco o el mismo derivado químico, sino que sean iguales en potencia, presentación, concentración, dosificación y vía de administración (31). La equivalencia terapéutica hace referencia a fármacos equivalentes que al ser administrados a la misma dosis, tienen los mismos efectos de eficacia y seguridad, determinados por estudios adecuados (31).

Los medicamentos genéricos son aquellos que, una vez vencida la patente del innovador, se registran y demuestran ser bioequivalentes con el original, diferente a los medicamentos copia o multifuente que son medicamentos que no cuentan con pruebas de bioequivalencia, por lo cual, aunque tengan equivalencia farmacéutica, puede que su biodisponibilidad varíe y no deberían ser considerados intercambiables con el medicamento innovador. Los productos que son considerados bioequivalentes han demostrado alcanzar biodisponibilidades similares al ser administrados en dosis

equimolares en estudios de bioequivalencia (32). Los estudios de bioequivalencia no garantizan la eficacia clínica ni la seguridad de los medicamentos (33).

En el marco del tratamiento de epilepsia, la absorción del medicamento es un factor muy importante para considerar. Los medicamentos que indican un valor confiable disminuyen los efectos adversos y aumentan la eficacia terapéutica. La absorción está directamente relacionada con la biodisponibilidad del medicamento.

Los medicamentos parenterales no requieren estudios de biodisponibilidad puesto que la absorción es del 100%, pero en los medicamentos administrados por vías diferentes a la parenteral, sí se deben realizar tales estudios (34). Usualmente, estos estudios se realizan con dosis únicas en voluntarios sanos. Sin embargo, al administrar una dosis repetidamente, como en las terapias crónicas, suele alcanzarse una concentración estable que es más alta que la concentración alcanzada por una dosis única. Por esto, los estudios de biodisponibilidad no reflejan la respuesta terapéutica (34).

Aun así, y a pesar de seguir las guías para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, hay situaciones especiales en las cuales es aún más difícil demostrar equivalencia en la respuesta terapéutica entre dos medicamentos, estas son: medicamentos con cinéticas complejas o desconocimiento de la cinética del producto de referencia, medicamentos en grupos de pacientes especiales y medicamentos con excipientes con repercusión potencial (como alcoholes o hidratos de carbono). Todas estas situaciones son importantes en el caso del tratamiento de personas con epilepsia (30).

Con respecto a los excipientes, es importante considerar que los cambios en los excipientes pueden alterar la estabilidad de la formulación, las interacciones medicamentosas y los desenlaces clínicos. Por esto, es importante tener en cuenta los excipientes empleados en cada formulación, tanto su cantidad como su calidad.

Adicionalmente, es relevante considerar las propiedades polimórficas de los fármacos. Muchas sustancias que se sintetizan en forma de tabletas se elaboran en diferente forma química, que es determinada por condiciones durante la cristalización. A estas se les denomina las formas polimórficas de los medicamentos, las cuales, aun cuando sean químicamente idénticas, tienen diferentes energías libres y propiedades físicas que pueden impactar en el funcionamiento del medicamento. Debido a esto, es aconsejable que los medicamentos antes de ser registrados, además de los estudios mencionados, cuenten con estudios de polimorfismo (35).

Hay algunas ventajas al prescribir medicamentos genéricos, la principal de ellas es que son menos costosos. En el

Reino Unido, 53% de los medicamentos que se prescriben son genéricos y estos representan solo un 20% del gasto en salud (36). Esto quiere decir que en ciertos lugares del mundo donde el acceso a la salud es limitado, los medicamentos anticonvulsivantes que cuestan menos abrirían mayores posibilidades de tratamiento (37). Debido a ello, se ha abierto un importante debate sobre el uso de medicamentos genéricos y medicamentos multifuente en epilepsia, una enfermedad crónica con alta carga de enfermedad, que por ende genera gastos importantes a los sistemas de salud.

La mayoría de los medicamentos anticonvulsivantes que se prescriben habitualmente están ya fuera del tiempo de la patente o próximos a estarlo (37). Se ha considerado que la epilepsia es una enfermedad en la cual la toma de decisión entre medicamentos de marca y genéricos debería ser diferente al resto de las enfermedades (38). Este debate se ha generado no solo entre los profesionales de la salud y profesionales a cargo de los sistemas de salud, sino incluso entre los mismos pacientes.

El cambio entre medicamentos originales y medicamentos genéricos es problemático en varios sentidos (39). Uno de los problemas reportados es la confusión entre los medicamentos por diferencias de aspecto. Se ha informado de casos en los cuales, por las distintas apariencias entre los medicamentos, los pacientes combinan medicamentos genéricos con medicamentos de marca, al confundir las dos presentaciones con dos medicamentos diferentes, incurriendo en niveles séricos tóxicos (39).

Más importante aún, ha habido mucho debate en torno a las equivalencias entre los medicamentos genéricos y los medicamentos de marca, especialmente en epilepsia donde las concentraciones y la absorción de los medicamentos son muy importantes para su eficacia y seguridad. Se ha dado por entendido que la dosis de los medicamentos anticonvulsivantes no debe variar más de 5 a 10% para evitar cambios en el patrón ictal de los pacientes y evitar cambios en la seguridad (37). Aunque en Colombia, mediante la Resolución 1400 de 2001 para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos se exigen estudios de bioequivalencia para los medicamentos que se comercializan bajo la denominación genérica, como ya se explicó, los estudios de bioequivalencia no garantizan la equivalencia terapéutica de los medicamentos. Por ejemplo, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos recomienda que la bioequivalencia de los medicamentos genéricos sea considerada cuando 90% de los intervalos de confianza estén entre 80 y 125% de los parámetros clave de evaluación de medicamentos, entre los cuales se encuentra el área bajo la curva de dosis única y la concentración máxima (40). Esta regla implica que podría haber cambios del 56% al 36% en la biodisponibilidad de los medicamentos al cambiar de formulaciones entre medicamentos genéricos y medicamentos originales (37).

El intercambio de medicamentos de marca por genéricos o por medicamentos multifuente trae consigo un grado de incertidumbre, en esta como en muchas otras patologías. Este punto, particularmente en la epilepsia, ha sido tema de debate sobre si los riesgos en los que se incurre al hacer este intercambio son mayores que en otras enfermedades. En el momento, la evidencia no ha cuantificado el riesgo y aunque han existido numerosos estudios que intentan dar una respuesta a la pregunta sobre si los medicamentos son intercambiables o no, la evidencia en el momento no es suficiente y la incertidumbre es un factor que se debe tener en cuenta en el momento de prescribir medicamentos a las personas con epilepsia (37).

Por otro lado, se encuentran los costos que supuestamente se reducirían con la prescripción de medicamentos con menor precio. Los pacientes que requieren medicamentos anticonvulsivantes requieren consistencia y adherencia a los medicamentos, y en muchas ocasiones se ha visto que las industrias que producen medicamentos genéricos y multifuente no son capaces de mantener esta consistencia. Estas compañías no están obligadas a continuar produciendo el medicamento si el margen de ganancia es muy bajo, lo cual llevaría a una suspensión del medicamento multifuente e implicaría que el paciente debe cambiarlo, aumentando así el margen de incertidumbre y disminuyendo la adherencia al tratamiento (37). Una de las dificultades que se han planteado, en consecuencia, es que un paciente que esté siendo formulado con este tipo de medicamentos recibirá a lo largo de su vida múltiples medicamentos diferentes.

Se ha considerado, por consiguiente, la medición de niveles séricos del fármaco para asegurar la equivalencia individual de los tratamientos (41). Esto en la práctica clínica, especialmente en países como Colombia, no se puede asegurar, por lo cual el nivel de incertidumbre del cambio siempre debe ser un factor que considerar.

Hay una gran preocupación por los grupos especiales dentro de los pacientes con epilepsia, tales como niños, adultos mayores, pacientes con falla hepática o renal en cualquier estadio, pacientes alcohólicos o fumadores, pacientes con comorbilidades, especialmente pacientes con dificultades en el aprendizaje y pacientes polimedcados, en quienes el cambio entre medicamentos no ha sido estudiado sistemáticamente, y debido a que son categorizados en un grupo de pacientes especiales, en este caso el nivel de incertidumbre frente al cambio sería mayor que en un paciente con epilepsia pero sin comorbilidades u otros factores especiales (41).

Por lo anterior, se ha propuesto que si un clínico y su paciente deciden usar medicamentos anticonvulsivantes genéricos o multifuente, ello debe ser así desde el principio y con un medicamento que tenga un futuro confiable en el mercado. Específicamente, se ha concluido que el cambio

entre marcas y específicamente entre medicamentos genéricos o multifuente debe ser evitado y tratado con precaución para evitar efectos adversos, aumentar la adherencia y evitar complicaciones derivadas de la pérdida de eficacia o de la seguridad (42).

En conclusión, se considera que el cambio a medicamentos genéricos o multifuente está asociado con cambios en el perfil de seguridad y en el patrón ictal, además de aumento del uso de los servicios en salud y alta tasa de cambio de nuevo a los medicamentos de marca, lo cual podría llevar a un aumento en los costos en salud, en vez de un ahorro (43).

## MODELOS DE ATENCIÓN Y ADHERENCIA EN EPILEPSIA

### Adherencia

Hasta el 53% de los pacientes no usan los medicamentos anticonvulsivantes como son prescritos por su médico tratante (44), lo cual no solamente contribuye a un difícil control de las crisis, sino que aumenta los gastos en salud al aumentar las consultas a urgencias o el número de controles por consulta externa intentando alcanzar un adecuado control. Según un estudio que siguió durante 27 meses a personas con epilepsia que recibían medicamentos anticonvulsivantes, alrededor de 39% no eran adherentes a sus terapias, variando entre 32% y 53%, dependiendo del medicamento (44). En el 2002 se encontró que los pacientes disminuían la adherencia en la medida en que el número de dosis que debían tomar era mayor, en tanto que si el paciente debía tomar de una a tres dosis, el 67% refería olvidar alguna dosis, mientras que si el paciente debía tomar más de 11 dosis, el 74% informaba haber olvidado alguna dosis (45). En este mismo estudio, se encontró una relación entre el número de tabletas requeridas para lograr el control de las crisis y la probabilidad de tener una crisis después de olvidar una dosis. Aproximadamente 40% de los pacientes que reportaron una crisis posterior a olvidar una dosis, tomaban más de siete tabletas o cápsulas por día (45).

La adherencia se puede medir comparando el número de dosis tomadas con el número de dosis recetadas. En este caso, la escala más usada es la de Morisky; sin embargo, esta puede tener sesgo de recordación (46). Se considera que la adherencia es subóptima cuando el paciente toma menos del 80% de las dosis prescritas (47). También se puede determinar la adherencia midiendo los niveles plasmáticos del medicamento, aunque este método solo es útil para determinar adherencia a corto plazo (46).

La adherencia se ve influida por múltiples factores, algunos relacionados con el paciente y otros relacionados con el sistema de salud, el ambiente y los medicamentos mismos. La educación de los pacientes es un tema fundamental (46), y esta a su vez depende de otros temas relacionados

tales como aspectos socioeconómicos, factores educativos, percepciones culturales y déficit cognitivo, entre otros (4). Los factores externos al paciente también pueden disminuir la adherencia, como por ejemplo la falta de transporte, ya que la mayoría de los pacientes no conducen un vehículo. Se ha visto que los pacientes que toman medicamentos una vez al día son más adherentes que los que se encuentran en un régimen de tres o cuatro dosis al día (47).

La medida en la que la falta de adherencia afecta la morbilidad y la mortalidad en epilepsia aún no ha sido determinada (4). Se acepta generalmente que las personas que tienen una menor frecuencia ictal están en menor riesgo de heridas y de accidentes. Y se considera también que los pacientes que tienen menos crisis están en menor riesgo de muerte súbita en epilepsia (SUDEP), una condición que aunque no está bien entendida, usualmente ocurre durante las crisis (48).

Para mejorar la adherencia se debe educar al paciente como mayor medida. Además, es necesario identificar los factores de riesgo sociales y familiares que presente la persona y, si es el caso, referirla para un trabajo interdisciplinario en el que estos factores de riesgo sean tomados en cuenta y así asegurar la mayor adherencia (46).

## MODELOS DE ATENCIÓN EN EPILEPSIA

En algunos casos, los pacientes que no han alcanzado una meta terapéutica adecuada tienen poco acceso al especialista en neurología, y en muchos casos no son referidos por sus médicos tratantes. En un contexto como el colombiano, los tiempos de espera entre la referencia al neurólogo y la consulta por neurología son prolongados y en pocas oportunidades se logra un manejo interdisciplinario y continuado de la epilepsia.

Se estima que en los Estados Unidos menos del 25 % de los pacientes con epilepsia no controlada tiene acceso al epileptólogo (49). En el caso de Colombia desconocemos este porcentaje, sin embargo, se considera que con el acceso a un centro de epilepsia basado en un equipo interdisciplinario, la frecuencia ictal debería disminuir, así como el número de medicamentos que usa el paciente, y por ende los efectos adversos, lo que a su vez se debería evidenciar una mejoría en la calidad de vida (4).

En algunos hospitales colombianos se ha implementado un modelo de atención interdisciplinario en el cual participan neurología, neuropsiquiatría, neurocirugía, neurorradiología, trabajo social y neuropsicología. En estos centros, se ha encontrado una experiencia favorable en términos de evaluación interdisciplinaria del paciente, si se mantiene el trabajo en equipo. Algunas de estas estrategias han sido utilizadas en poblaciones cautivas, obligadas a volver al mismo hospital y continuar recibiendo tratamiento, para las cuales los medios

de transporte están asegurados, lo que mejora la adherencia y el resultado de estas estrategias.

Los retos que se continúan presentando en este tipo de estrategias multidisciplinares son la referencia de los pacientes que son vistos por otras especialidades hacia el equipo de epilepsia; el seguimiento adecuado de los pacientes cuando son tratados en urgencias, que en algunos casos presentan cambios en su manejo o en sus dosis por el médico de urgencias sin consultar con el grupo tratante; los traslados de los pacientes desde su zona de vivienda (en muchos casos rural) hasta el sitio donde se encuentra el grupo interdisciplinario e incluso la ubicación geográfica de los miembros del equipo de epilepsia, los cuales en algunas ocasiones tienen su consultorio en diferentes hospitales o en diferentes sedes del mismo hospital, lo cual dificulta la interacción entre los profesionales y entre el paciente y el equipo.

En Colombia, se debe mejorar el entrenamiento a los profesionales, incluyendo a médicos generales y al resto de las especialidades que se intersecan en el tratamiento de los pacientes con epilepsia; por ejemplo, medicina de urgencias y medicina interna, las cuales podrían tener contacto con los pacientes durante la atención en salud.

## RECOMENDACIONES

- La epilepsia representa una alta carga de enfermedad en Colombia, tanto por el nivel de discapacidad que produce como por la estigmatización social que experimentan los pacientes. Se debe priorizar la educación del paciente y de su círculo social para disminuir los niveles de estigmatización y reducir la carga social, familiar y cultural que la epilepsia genera alrededor de las personas con este diagnóstico.
- Se debe trabajar en pro de satisfacer las necesidades no cubiertas de los pacientes con epilepsia, haciendo énfasis en la salud, pero no limitándose a ella. Se debe garantizar el acceso a los servicios de salud, la disponibilidad de estos, y es necesario considerar los costos derivados del tratamiento y los costos indirectos de la enfermedad. Asimismo, se debe proveer a las personas con epilepsia con información confiable de la enfermedad y su tratamiento.
- El control de las crisis toma importancia en la medición de la calidad de vida como objetivo del tratamiento. Es por esto por lo que se debe medir en las atenciones de salud y debe ser uno de los pilares fundamentales del manejo de las personas con epilepsia.
- La politerapia aumenta la cantidad de efectos adversos y disminuye la adherencia de los pacientes a los medicamentos. En la medida de lo posible, debe preferirse la monoterapia y debe escogerse el medicamento que se



ajuste más al estilo de vida del paciente y a sus comorbilidades.

- La incertidumbre que se genera al prescribir medicamentos genéricos o multifuente expone al paciente a desenlaces no favorables. Se debe evitar el cambio de las marcas de los medicamentos y en caso de que se prescriba un medicamento genérico o multifuente al paciente, se debe siempre tener en cuenta la viabilidad de continuar el manejo con el mismo medicamento para evitar cambios en la biodisponibilidad y por ende en el perfil de seguridad y toxicidad del medicamento.
- Se considera que una atención óptima en salud a los pacientes con epilepsia hace referencia a un manejo

interdisciplinario, en el cual el paciente tenga adecuado acceso y pueda tener asegurado su seguimiento. Para ello, se deben aceptar varios retos, como el entrenamiento del personal de atención en salud primaria y los médicos interconsultantes, en pro de la adecuada referencia de los pacientes a los servicios de expertos y además de la continuidad del manejo que les sea formulado por estos grupos de manejo.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés con la realización del presente artículo.

## REFERENCIAS

1. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *Natl Compr Cancer Netw*. 2000;342(5):314-9.
2. World Health Organization. Epilepsy key facts. Consultado en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
3. Allers K, Essue BM, Hackett M, Muhunthan J, Anderson CS, Picles K, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2015;15(245):1-16.
4. AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting 2018. Meeting Abstracts. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4):S1-116.
5. Brodie M. Tolerability and safety of commonly used antiepileptic drugs in adolescents and adults: A clinician's overview. *CNS Drugs*. 2017;31(2):135-47.
6. Kehne JH, Klein BD, Raciassi S, Sharma S. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res*. 2017;42(7):1894-903.
7. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367(9516):1087-100.
8. Government Accountability Office. Drug pricing: Research on savings from generic drug use (letter to Senator Orrin B. Hatch). 2012.
9. Perucca E. The safety of generic substitution in epilepsy. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):344-5.
10. Ngo SNT, Stupans I, McKinnon RA. Generic substitution in the treatment of epilepsy: Patient attitudes and perceptions. *Epilepsy Behav*. 2013;26(1):64-6.
11. Hills MD. The psychological and social impact of epilepsy. *Neurol Asia*. 2007;12 (Supl. 1):10-12.
12. Romero-Osorio Ó, Gil-Tamayo S, Nariño D, Rosselli D. Changes in sleep patterns after vagus nerve stimulation, deep brain stimulation or epilepsy surgery: Systematic review of the literature. *Seizure*. 2018;56(40):4-8.
13. Mula M, Sander JW. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):553-8.
14. Yoon D, Frick KD, Carr DA, Austin JK. Economic impact of epilepsy in the United States. *Epilepsia*. 2009;50(10):2186-91.
15. Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J. The social and economic consequences of epilepsy: A controlled national study. *Epilepsia*. 2011;52(5):949-56.
16. Mahendran M, Speechley KN, Widjaja E. Systematic review of unmet healthcare needs in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;75:102-9.
17. Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav*. 2017;75:18-24.
18. Singh P, Kumar Pandey A. Quality of life in epilepsy. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(2):452-5.
19. Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: A review of instruments. *Epilepsy Res*. 2005;66(1-3):23-44.
20. Thomann Rey B, Rull del Águila F, Protal Rossetti G, de la Peña Álvarez T. Calidad de vida relacionada con la salud y trabajo en la epilepsia. *Med Secur Trab*. 2016;62(243):157-74.
21. Chung K, Liu Y, Ivey S, Huang D, Chung C, Guo W. Quality of life in epilepsy (QOLIE): insights about epilepsy and support groups from people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012;24(2):256-63.
22. Brodie M, Barry S, Bamagous G, Norrie J, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-54.
23. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy*. 2014;16(2):165-74.
24. Abou-Khalil B. Selecting rational drug combinations in epilepsy. *CNS Drugs*. 2017;31(10):835-44.
25. Méndez-Ayala A, Nariño D, Rosselli D. Burden of epilepsy in Colombia. *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):144-8.
26. Walteros-Acero DM. Informe final de evento cisticercosis. Avances en el conocimiento de la enfermedad. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2009.
27. Kotsopoulos IAW, Evers SMAA, Ament AJHA, Kessels FGH, De Krom MCTFM, Twellaar M, et al. The costs of epilepsy in

- three different populations of patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;54(2-3):131-40.
28. Halpern MT, Renaud JM, Vickrey BG. Impact of insurance status on access to care and out-of-pocket costs for U.S. individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):483-9.
29. Pato Pato A, Cebrián Pérez E, Cimas Hernando I, Lorenzo González JR, Rodríguez Constenla I, Gude Sampedro F. Analysis of direct, indirect, and intangible costs of epilepsy. *Neurologia.* 2013;26(1):32-8.
30. Strzelczyk A, Haag A, Reese J, Nickolay T, Oertel W, Dodel R, et al. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2013 - A ten-year overview. *Epilepsy Behav.* 2013;27:433-8.
31. Organización Mundial de la Salud (OMS). Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas - 34 informe. Washington: OMS; 2000.
32. World Health Organization (WHO). WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Washington: WHO; 2006.
33. Mayer T, May T, Altenmüller D, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs: comparison of sustained-release formulations of carbamazepine. *Clin Drug Invest.* 1999;18(1):17-26.
34. Food and Drug Administration (FDA). Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs - General considerations. *Food Drug Adm Guid Ind.* 2014(marzo):1-26.
35. Sánchez GE, Jung H, Yopez ML, Hernández-Abad V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2007;38(2):57-76.
36. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry: fourth report. Londres: Stationery Office Ltd.; 2005.
37. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):465-8.
38. Nuwer M, Brown T, Dodson W. Generic substitutions for anti-epileptic drugs. *Neurology.* 1990;40:1647-51.
39. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs: a review of issues. *Seizure.* 2006;15:165-76.
40. European Parliament and the Council of the European Union. Community code relating to medicinal products for human use. 2001.
41. Krämer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Jedrzejczak J, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2007;11(1):46-52.
42. Jankovic SM, Ignjatovic Ristic D. Is bioavailability altered in generic versus brand anticonvulsants? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(3):329-32.
43. Sander JW, Ryvlin P, Stefan H, Booth DR. Generic substitution of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;12:1887-98.
44. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia.* 2008;49(3):446-54.
45. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.* 2002;3(4):338-42.
46. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(5):507-15.
47. Offord S, Lin J, Wong B, Mirski D, Baker R. Impact of oral anti- psychotic medication adherence on healthcare resource utilization among schizophrenia patients with Medicare coverage. *Community Ment Heal J.* 2013;49:625-9.
48. Sperling MR. Sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2001;1(1):21-3.
49. Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. *Epilepsy across the spectrum: Promoting health and understanding.* 2012. Consultado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91506/>. doi: 10.17226/13379.