

**Universidad de Granada**

**Facultad de Farmacia**



**IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA  
EN EL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA DE LA  
MUJER CON EPILEPSIA: ENSAYO CLÍNICO**

**Tesis Doctoral Martha Losada Camacho**

**2015**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Martha Losada Camacho

ISBN: 978-84-9125-439-3

URI: <http://hdl.handle.net/10481/41969>

# **Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico**

**Martha Losada Camacho**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Doctor en Farmacia Asistencial**

Directores:

Ph.D., Farmacéutico Fernando Martínez Martínez

Ph.D., Farmacéutica Pilar García Delgado

Ph.D., Médico Mario Francisco Guerrero Pabón

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica CTS-131, Universidad de Granada.

Universidad de Granada

Facultad de Farmacia

Granada, España

2015



La doctoranda Martha Losada Camacho y los directores de la tesis Fernando Martínez Martínez, Mario Francisco Guerrero Pabón y Pilar García Delgado Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

<Granada><Octubre 05 de 2015>

Director/es de la Tesis



Fdo.:Prof. Dr. Fernando Martínez Martínez

Doctoranda



Fdo.:Martha Losada Camacho



Fdo.:Prof. Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón



Fdo.:Dra. Pilar García Delgado

*Gracias Señor por sustentar cada día de mi vida...*

## **Agradecimientos**

Primero que todo quiero agradecer a Dios por haberme dado las ideas, la energía y la oportunidad de vivir en este tiempo y lugar... y por permitirme realizar mis sueños estando despierta.

A mi familia por acompañarme en este proceso de crecimiento.

A las pacientes que me permitieron entrar a su realidad y aportar un grano de arena en el mar de su corazón.

A Mario por sus oportunos consejos, su apoyo y ánimo constante.

A Fernando Martínez por su respaldo, su serenidad y su empuje para la realización de este sueño.

A Pilar García Delgado por su alegría, por compartir su conocimiento y por animarme a continuar.

A la Universidad Nacional de Colombia por haberme permitido estudiar y crecer una y otra y otra vez.

A la Liga Central Contra la Epilepsia por su disposición incondicional a la investigación y al avance de la ciencia, sin ánimo de lucro...



## Resumen

La epilepsia es un desorden crónico complejo que afecta la calidad de vida, especialmente en las mujeres.

La atención farmacéutica permite la interacción directa del farmacéutico con el paciente y con los demás integrantes del equipo de salud para optimizar los tratamientos con el fin de disminuir los resultados negativos asociados con la medicación y contribuir a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), resultado humanístico de relevancia terapéutica.

Los resultados en salud reportados por los pacientes (PRO), cómo la CVRS, permiten cuantificar la experiencia del paciente con el tratamiento, sin la interpretación de terceros.

El objetivo del estudio fue establecer el impacto de la aplicación de un programa de atención farmacéutica en la CVRS, reacciones adversas, depresión, adherencia y frecuencia de crisis de mujeres con epilepsia.

### **Métodos:**

Ensayo clínico controlado pragmático en mujeres mayores de 18 años. Al grupo intervención se le aplicó un programa de atención farmacéutica consistente en seguimiento farmacoterapéutico según el método Dáder, educación para la salud y monitoreo de anticonvulsivantes. El impacto se evaluó con el cambio en los cuestionarios: QOLIE-31, Liverpool AEP, CES-D, test de Haynes-Sackett, y test de Morisky-Green y en la frecuencia de crisis entre la primera entrevista y al finalizar los seis meses de seguimiento. Se realizó una prueba t para comparar el puntaje final entre grupos y una t pareada para comparar el cambio en el QOLIE-31 entre el inicio y el final en cada grupo.

### **Resultados:**

Se incluyeron 182 pacientes y finalizaron 144 (79,1%). La prueba t para QOLIE-31 final entre grupos arrojó un  $t=-2,166$  (IC [95%]: -10,125 -0,4625;  $p=0,0319$ ). Para el GI el

## **Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico**

---

cambio ( $\Delta$ ) en el QOLIE-31 fue de 12,44 puntos ( $t=8,1878$  [IC (95%) 9,41-15,48;  $p<0,001$ ]) y para el GC de 2,61 ( $t=1,8259$  [IC (95%): -0,24 - 5,45; valor  $p=0,072$ ]). Tomando 10,7 como cambio mínimo importante se encontró un Riesgo Relativo de 2,17 (IC:1,37-3,43) y un Número Necesario a Tratar (NNT) de 3,5.

### **Conclusiones:**

La aplicación del programa de atención farmacéutica mejora significativamente la CVRS la depresión, las reacciones adversas y la adherencia en las mujeres con epilepsia. El NNT encontrado permite recomendar la implementación del programa de AF por el beneficio adicional que se obtendría en la CVRS de los pacientes.

**Palabras clave: Atención farmacéutica, Calidad de vida, Ensayo clínico controlado, Epilepsia, Mujer, Resultados reportados por pacientes.**

## Abstract

Epilepsy is a complex chronic disorder which affects health-related quality of life (HRQOL), especially in women.

Pharmaceutical care (PC) allows direct intervention between the pharmacist, the patient and the other healthcare team members to optimise treatments in order to reduce negative outcomes related to medication and contribute to improving HRQOL. Patient-reported outcomes (PROs), like HRQOL, allow to quantify the patient's experience of the treatment without the interpretation of others.

The aim of the study was to establish the impact of the application of a pharmaceutical care programme on the HRQOL, adverse reactions, depression, adherence and seizure frequency of women with epilepsy.

### Methods:

This study is a pragmatic randomised controlled trial involving women with epilepsy (WWE) over 18 years of age.

The intervention group (IG) received a pharmaceutical care programme consisting of medication review follow-up according to Dáder's method, health education and therapeutic drug monitoring of anticonvulsants.

The impact was assessed by changes in seizure frequency, in the self-administered questionnaires (the QOLIE-31, Liverpool AEP, CES-D, Haynes-Sackett test and Morisky-Green test) and between the first interview and the one at the end of six months of follow-up. A t-test was performed to compare the final QOLIE-31 score between groups and a paired t-test was used to determine the change in each group between the start and the end of follow-up.

### Results:

One hundred eighty-two WWE entered the study and 144 (79.1%) completed it. The t-test for comparing the final QOLIE-31 scores between groups yielded a  $t = -2.166$  (CI [95%]: -10.125; -0.4625,  $p$ -value = 0.0319). The change ( $\Delta$ ) in the 3 QOLIE-31 score for the IG was 12.44 points ( $p$ -value < 0.001) and for the control group it was 2.61 ( $p$ -value = 0.072). With 10.7 as the minimally important change we found a relative risk of 2.17 (CI: 1.37; 3.43) and a number needed to treat (NNT) of 3.5.

**Conclusions:**

The study demonstrated that the application of a pharmaceutical care programme significantly improves HRQOL, depression, adverse reactions and adherence in WWE. The NNT we found allows a recommendation to implement the PC programme for the additional benefit that would be obtained in patients' HRQOL.

**Keywords: Control Clinical Assay, Epilepsy, Patient Reported Outcomes, Pharmaceutical care, Quality of life, Women.**

# Contenido

Pág.

<b>Resumen.....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>XVI</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XVII</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>XIX</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epilepsia.....	1
1.1.1 Epilepsia en la mujer.....	3
1.1.2 Tratamiento Farmacológico.....	4
1.1.3 Tratamiento No Farmacológico .....	7
1.2 Atención farmacéutica en epilepsia.....	10
1.2.1 Seguimiento farmacoterapéutico en la mujer con epilepsia.....	12
1.2.2 Educación para la salud:.....	21
1.2.3 Promoción de la adherencia.....	22
1.2.4 Monitorización de anticonvulsivantes .....	23
1.3 Calidad de vida relacionada con la salud.....	26
1.4 Reacciones adversas a medicamentos en epilepsia .....	28
1.5 Depresión en epilepsia .....	32
1.6 Justificación.....	33
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>35</b>
2.1 Objetivo general:.....	35
2.2 Objetivos específicos:.....	35
<b>3. Materiales y métodos .....</b>	<b>36</b>
3.1 Diseño del estudio .....	36
3.2 Registro del ensayo clínico .....	36
3.3 Ámbito del estudio .....	36
3.4 Población.....	37
3.4.1 Criterios de inclusión.....	37
3.4.2 Criterios de exclusión.....	37
3.4.3 Tamaño de la muestra .....	37
3.4.4 Aleatorización .....	38

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico

---

3.4.5	Ocultamiento .....	39
3.4.6	Implementación .....	39
3.4.7	Enmascaramiento .....	39
3.5	Intervención.....	40
3.5.1	Seguimiento farmacoterapéutico .....	40
3.5.2	Educación para la salud.....	42
3.5.3	Monitoreo de anticonvulsivantes.....	43
3.5.4	Promoción de la adherencia al tratamiento.....	44
3.5.5	Control de crisis y desencadenantes .....	45
3.6	Grupo control .....	45
3.7	Variables del estudio .....	46
3.7.1	Variable principal .....	46
3.7.2	Variables secundarias.....	48
3.7.3	Variables destinadas a describir las características generales de la muestra del estudio.....	52
3.8	Obtención de la información .....	56
3.9	Consideraciones éticas .....	57
3.10	Procedimiento del estudio .....	57
3.11	Análisis de los datos.....	58
3.11.1	Análisis clínico .....	60
3.11.2	Análisis multivariado .....	62
<b>4.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>64</b>
4.1	Población del estudio .....	65
4.1.1	Características sociodemográficas .....	65
4.1.2	Características clínicas .....	66
	Tabla 12. Características clínicas. ....	66
4.1.3	Método anticonceptivo.....	67
4.1.4	Tratamiento farmacológico .....	67
4.2	Resultados de calidad de vida: desenlace principal.....	69
4.3	Resultados de reacciones adversas .....	82
4.4	Resultados de depresión.....	86
4.5	Resultados de adherencia .....	93
4.6	Resultados del monitoreo de anticonvulsivantes .....	95
4.7	Resultados de frecuencia de crisis .....	98
4.8	Análisis multivariado.....	99
<b>5.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>103</b>
5.1	Ejecución del ensayo clínico.....	103
5.2	Población del estudio .....	105
5.3	Calidad de vida relacionada con la salud.....	107
5.4	Reacciones adversas .....	113
5.5	Depresión.....	115
5.6	Adherencia .....	117
5.7	Monitorización de anticonvulsivantes .....	119
5.8	Frecuencia de crisis.....	121
<b>6.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>123</b>
<b>7.</b>	<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>125</b>

<b>8. Publicaciones y comunicaciones a congresos:</b> .....	<b>136</b>
8.1 Artículos en revistas científicas:.....	136
8.2 Comunicaciones a congresos .....	136
8.3 Premios .....	137
<b>9. Anexos .....</b>	<b>138</b>
9.1 Anexo 1. Registro para toma de medicamentos.....	139
9.2 Anexo 2. Formato de primera entrevista. ....	140
9.3 Anexo 3. Prototipo de formato para notas de conferencias.....	143
9.4 Anexo 4. Diario de crisis .....	147
9.5 Anexo 5. Folleto “Qué hacer ante un ataque de epilepsia”.....	148
9.6 Anexo 6. <i>Quality of life in epilepsy inventory-31(QOLIE-31)</i> .....	150
9.7 Anexo 7. <i>Liverpool Adverse Events Profile (AEP)</i> .....	156
9.8 Anexo 8. <i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)</i> .....	157
9.9 Anexo 9. Aprobación del estudio por el Comité de ética de la LICCE. ....	158
9.10 Anexo 10. Consentimiento informado .....	159

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Etapas del Método Dáder.....	15
Figura 2. Proceso sistemático de identificación de posibles RNMs. ....	18
Figura 3. Flujograma del estudio. ....	58
Figura 4. Gráficos descriptivos de los puntajes QOLIE-31 al inicio del estudio.....	69
Figura 5. Gráficos descriptivos de los puntajes QOLIE-31 al final. ....	72
Figura 6. Gráficos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) entre puntajes del QOLIE-31. ....	73
Figura 7. Gráficos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) de los puntajes entre grupos.....	74
Figura 8. Diferencias por componentes del QOLIE-31 .....	77

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Elección de anticonvulsivante según tipo de crisis.....	5
Tabla 2. Mecanismos de acción de los anticonvulsivantes.....	5
Tabla 3. Tipos de reacciones adversas presentadas por los anticonvulsivantes.....	29
Tabla 4. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de primera generación (clásicos).....	30
Tabla 5. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de segunda generación.....	30
Tabla 6. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de tercera generación.....	31
Tabla 7. Valores asignados por componente del QOLIE-31.....	48
Tabla 8. Tabla de contingencia para cambio mínimo importante.....	61
Tabla 9. Tabla de contingencia para el mejor escenario.....	62
Tabla 10. Tabla de contingencia para el peor escenario.....	62
Tabla 11. Características sociodemográficas de las pacientes del estudio.....	65
Tabla 12. Características clínicas.....	66
Tabla 13. Tipo de crisis epiléptica.....	66
Tabla 14. Clasificación según método anticonceptivo utilizado.....	67
Tabla 15. Anticonvulsivantes utilizados por las pacientes del estudio.....	68
Tabla 16. Medicamentos utilizados por paciente.....	69
Tabla 17. Medidas descriptivas de los puntajes del QOLIE-31 al inicio del estudio.....	70
Tabla 18. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes iniciales del QOLIE-31.....	71
Tabla 19. Medidas descriptivas de los puntajes QOLIE-31 al final del estudio.....	72
Tabla 20. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes finales del QOLIE-31.....	73
Tabla 21. Medidas descriptivas del cambio ( $\Delta$ ) entre puntajes del QOLIE-31 al final del estudio.....	74
Tabla 22. Media de los puntajes del <i>Quality of life in epilepsy inventory</i> -31.....	75
Tabla 23. Resumen de la evaluación del modelo para los cambios ( $\Delta$ ) del QOLIE-31.....	75
Tabla 24. Medias de los puntajes del QOLIE-31 por componente.....	76
Tabla 25. Medias de las diferencias ( $\Delta$ ) por componentes del QOLIE-31.....	76
Tabla 26. Clasificación de la calidad de vida de las pacientes según el QOLIE-31.....	77
Tabla 27. Media de los puntajes del QOLIE-31 por tipo de tratamiento.....	78
Tabla 28. Tabla de contingencia para cambio mínimo importante.....	79
Tabla 29. Tabla de contingencia para el mejor escenario.....	81
Tabla 30. Tabla de contingencia para el peor escenario.....	81
Tabla 31. Puntajes del <i>Adverse Events Profile</i> discriminados por pregunta.....	82
Tabla 32. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes iniciales del <i>Adverse Events Profile</i> .....	83

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico

---

Tabla 33. Resumen de la evaluación del modelo para los cambios ( $\Delta$ ) del <i>Adverse Events Profile</i> .	84
Tabla 34. Clasificación de los puntajes del <i>Adverse Events Profile</i> según nivel de toxicidad.	84
Tabla 35. Cambios en el <i>Adverse Events Profile</i> después de los seis meses del estudio.	85
Tabla 36. Media de los puntajes del <i>Adverse Events Profile</i> por tipo de tratamiento.	85
Tabla 37. Puntajes del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> discriminados por pregunta.	87
Tabla 38. Clasificación de los puntajes del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> según significancia clínica.	87
Tabla 39. Cambios de puntaje del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> entre el inicio y el final del estudio.	88
Tabla 40. Media de los puntajes del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> por tipo de tratamiento.	89
Tabla 41. Resultados iniciales según clasificación por punto de corte del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> al inicio del estudio.	90
Tabla 42. Resultados para Grupo intervención según clasificación del <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> inicial.	90
Tabla 43. Resultados para pacientes con <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> inicial menor a 20 puntos.	91
Tabla 44. Resultados para pacientes con <i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i> inicial mayor o igual a 20 puntos.	92
Tabla 45. Pacientes adherentes según tipo de test aplicado.	94
Tabla 46. Pacientes adherentes según tipo de tratamiento.	95
Tabla 47. Resultados según intervención farmacéutica del monitoreo de anticonvulsivantes.	97
Tabla 48. Clasificación de frecuencia de crisis por categorías.	98
Tabla 49. Clasificación por cambio de categoría en frecuencia de crisis.	99
Tabla 50. Coeficientes de correlación.	100
Tabla 51. Resumen de estimación de modelos para el cambio ( $\Delta$ ) en calidad de vida.	101

## Lista de abreviaturas

### Abreviaturas y siglas en español.

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
AF:	atención farmacéutica
CMI	cambio mínimo importante
CVRS:	calidad de vida relacionada con la salud
DE	desviación estandar
ECCA	ensayo clínico controlado aleatorizado
ENDS	Encuesta nacional de demografía y salud en Colombia
FAC	fármacos anticonvulsivantes
GABA	ácido gama amino butírico
GC	grupo control
GI	grupo intervención
IC	intervalo de confianza
LICCE	Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, sede Bogotá.
MCE	mujer con epilepsia
MEE	margen de error estandarizado
NNT	número necesario a tratar
OMS	Organización Mundial de la salud
PRM	problemas relacionados con los medicamentos
PS	problema de salud
RAMs	reacciones adversas a los medicamentos
RNM	resultados negativos asociados con la medicación
RR	Riesgo relativo
RRA	aumento absoluto del riesgo
SFT	seguimiento farmacoterapéutico
SNC	sistema nervioso central

## Abreviaturas y siglas en inglés.

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
--------------------	----------------

AEP	<i>Liverpool Adverse Events Profile</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
MPR	<i>Medication Possesion Ratio</i>
PROs	<i>Patient Reported Outcomes</i>
QOLIE-10	<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-10</i>
QOLIE-31	<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory- 31</i>
QOLIE-89	<i>Quality of Life in Epilepsy Inventory-89</i>
SIDAED	<i>Side effects of antiepileptic drugs treatment</i>
TDM	<i>Therapeutic Drugs Monitoring</i>
WONCA	<i>World Organization of Family Doctors</i>

# 1.Introducción

## 1.1 Epilepsia

La epilepsia es un desorden neurológico crónico, complejo, que tiene profundas repercusiones físicas, sociales, emocionales y económicas sobre el paciente y su entorno. Diversos estudios han mostrado que las personas con epilepsia tienen menor calidad de vida, en especial las mujeres(1)(2) y esto se ha asociado con la depresión, los efectos adversos, la politerapia y la mayor frecuencia de crisis (3)(4)(5).

La mayoría de los pacientes con epilepsia son neurológicamente normales salvo por sus crisis, aunque el uso excesivo de fármacos anticonvulsivantes (FAC) puede disminuir su nivel de alerta y el uso crónico puede afectar el nivel cognitivo. Estos pacientes tienen mayor tendencia a accidentes, lesiones y muerte súbita que la población general (6).

Se cree que los indicadores epidemiológicos básicos, incidencia, prevalencia y mortalidad están subestimados, debido a varios factores, entre ellos la dificultad para realizar el diagnóstico y la estigmatización por la sociedad, recordemos que la palabra epilepsia viene del griego *epulambaneim* que significa poseso.

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más comunes, se estima que entre el 0,5 y el 2% de la población mundial la padece; hay más de 20 millones de mujeres en el mundo, con esta condición y el 85% de ellas viven en países en desarrollo(7)(8)(9). En Colombia se reporta una prevalencia del 11,3 por 1000 y en España se calcula que es de 8 por 1000 (10)(11). Informe sociosanitario FEEN). La incidencia en los países en desarrollo es mayor que en los países desarrollados, asociándose con factores de riesgo como la neurocisticercosis, la malaria y la falta de disponibilidad de servicios de salud (12).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) define epilepsia como la “alteración del cerebro caracterizada por una predisposición

duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales”(13).Llama la atención que en esta última definición ya se incluye el efecto de esta patología sobre la esfera emocional y social.

Para establecer el diagnóstico de epilepsia se requiere haber presentado al menos dos crisis, sin una causa directa, en un intervalo de tiempo mayor a 24 horas entre una y otra, o, que habiendo sufrido una sola crisis, se demuestre, a través de diferentes medios diagnósticos, que tiene predisposición a repetirse. Según la etiología, la epilepsia, se puede clasificar en genética, estructural/metabólica o desconocida.

La crisis epiléptica se define como “la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro”(13); es consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos neuronales excitadores e inhibidores. El GABA es el principal mediador inhibitor en el cerebro, su receptor aumenta la conductancia al cloro y la disminución en su actividad puede llevar a una crisis. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro y la médula espinal, su sobreactivación puede dar origen a una crisis(14).

La clase de crisis epiléptica depende de la ubicación de la actividad anormal y del modelo de propagación hacia diferentes partes del cerebro; pueden ser focales cuando se limitan a un hemisferio o parte de él y generalizadas cuando llevan a la descarga bilateral. Entre las crisis generalizadas se encuentran las tónico-clónicas, las ausencias, las mioclonias y las atónicas. Las crisis focales se clasifican en simples y complejas.

El diagnóstico de la epilepsia es netamente clínico y no es fácil de establecer; se requiere de la historia clínica detallada, el examen neurológico y la realización de una serie de pruebas diagnósticas como: analítica general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, electrocardiograma, resonancia magnética cerebral y tomografía computarizada cerebral (15). Se ha encontrado que cerca del 25% de pacientes está mal diagnosticado (16).

En cuanto al pronóstico de la epilepsia se considera que en el 20 al 30% de los pacientes la epilepsia se autolimita, llevándolos a remisión espontánea, sin tratamiento; otro 30 a 40% se controla adecuadamente con tratamiento anticonvulsivante, y cuando se usa monoterapia, esta puede llegar a suprimirse después de 2 a 5 años sin crisis, mientras que los pacientes con politerapia tienen tendencia a recidivar cuando se suspenden los FAC; en el 20-30% restante no se puede suprimir las crisis o se consigue con efectos adversos que deterioran la calidad de vida del paciente (15).

### **1.1.1 Epilepsia en la mujer**

Para el tratamiento de la epilepsia se debe tener en cuenta el género pues existen condiciones hormonales (ciclo menstrual, métodos anticonceptivos, menopausia), reproductivas (fertilidad, embarazo, lactancia) y de roles (cuidado de los niños) que pueden afectar y ser afectadas por el tratamiento anticonvulsivante y que son cambiantes durante las diferentes etapas de la vida de la mujer (17), por tanto se requiere darle un manejo específico (18)(19).

En las mujeres con epilepsia (MCE) se reportan mayores reacciones adversas, alteraciones endocrinas reproductivas, hirsutismo, síndrome del ovario poliquístico, obesidad y disfunción sexual haciendo más complejo el tratamiento que en el hombre con epilepsia (20)(21)(22)(23)(24)(25).

Los cambios hormonales y el ciclo menstrual pueden llevar a modificar la frecuencia de presentación de sus crisis. Diversos estudios señalan que cerca de la tercera parte de las MCE presentan epilepsia catamenial (aumento de las CE de acuerdo al ciclo menstrual) (26)(27)(9).

La MCE en edad fértil debe recibir información y consejo en cuanto a la conveniencia de programar sus embarazos para disminuir al máximo los factores que puedan llevar a la teratogénesis (28)(29)(30). Es recomendable hacerle educación en salud con relación a métodos anticonceptivos, teratogénesis con

anticonvulsivantes, implicaciones de la no adherencia al tratamiento durante el embarazo y la lactancia, precauciones a tener en el cuidado de los niños, salud ósea y otras temáticas que permitan aclarar sus dudas, disminuir el miedo y mejorar su calidad de vida.

Durante el embarazo y la lactancia se debe hacer un seguimiento cuidadoso del control de la patología y realizar un adecuado monitoreo de anticonvulsivantes que permita interpretar las concentraciones plasmáticas y recomendar los ajustes necesarios(31).

En la mujer mayor se debe realizar el seguimiento farmacoterapéutico con énfasis en la pluripatología y la polifarmacia, propias de esta época de la vida, que pueden llevarlas a interacciones, efectos adversos, pérdida del control de las crisis y disminución de su calidad de vida.

### **1.1.2 Tratamiento Farmacológico**

La principal estrategia terapéutica en esta enfermedad la constituyen los FAC, que en la mayoría de los casos requieren administrarse por períodos prolongados de tiempo, pudiendo ir desde dos años a toda la vida del paciente.

Para el tratamiento de la epilepsia se recomienda la monoterapia, en lo posible, pues ésta conlleva menores reacciones adversas, mejor adherencia, menos interacciones y eficacia similar a la politerapia(32)(33)(34). El éxito de la monoterapia radica en realizar un diagnóstico correcto, seleccionar el fármaco apropiado al tipo de crisis, efectuar una óptima administración del medicamento y una adecuada individualización con la monitorización del FAC.

Hasta hace veinte años se disponía de pocos anticonvulsivantes, como son: fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), ácido valproico (VPA), carbamacepina (CBZ) y etosuximida (ESM), considerados clásicos o de primera generación, y las benzodiazepinas (BZD): clobazam (CLB), clonazepam (CZP), diazepam (DZP) como adyuvantes. En los últimos años han ingresado un gran número de FAC

que se clasifican como de segunda o tercera generación, entre los que se encuentran: eslicarbacepina (ESL), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), lacosamida (LCM), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), primidona (PRM), retigabina (RTG), rufinamida (RFM), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).

Cuando la monoterapia con el primer fármaco seleccionado no controla las crisis se debe intentar nuevamente en monoterapia con un segundo fármaco y posteriormente con un tercero, antes de pasar a la politerapia. Dependiendo del tipo de crisis se selecciona el FAC (Tabla 1).

**Tabla 1. Elección de anticonvulsivante según tipo de crisis.**

Tipo de crisis	Fármacos de primera línea	Fármacos alternativos
Focales	CBZ, PHT, LTG, VPA, OXC.	GBP, TPM, LEV, ZNS, TGB, PRM, PB.
Ausencias	VPA, ESM.	LTG, LEV.
Mioclonías	VPA, CZP	LTG, TPM, ZNS, LEV
Tónico-clónicas	PHT, CBZ, VPA.	LTG, TPM, PB, PRM, OXC, LEV

Ácido valpróico (VPA), carbamacepina (CBZ), clobazam (CLB), clonazepam (CZP), diazepam (DZP) eslicarbacepina (ESL), etosuximida (ESM), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), lacosamida (LCM), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), primidona (PRM), retigabina (RTG), rufinamida (RFM), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).

Tabla tomada de Pharmacotherapy Handbook, 6th Edition(35).

Los FAC se pueden clasificar en función de sus mecanismos de acción cómo se aprecia en la Tabla 2.

**Tabla 2. Mecanismos de acción de los anticonvulsivantes.**

Mecanismo de acción	Fármacos de 1ª generación	Fármacos de 2ª generación	Fármacos de 3ª generación
Inhibición del canal del sodio	<b>CBZ, PHT</b> , (ESM, VPA, BZD, PB)	<b>LTG, OXC</b> , TPM, ZNS, (GBP, FBM)	<b>RFM, LCM, ESL</b>
Inhibición de canales del calcio tipo L	CBZ	TPM, FBM	
Inhibición de canales del calcio tipo N y P/Q	(BZD, PB, PHT)	<b>GBP, PGB</b> , LTG, OXC, ZNS, (LEV)	
Inhibición de canales del calcio tipo T talámicos	<b>ESM</b> , (VPA)	<b>ZNS</b>	

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico

Activación de canales de potasio	(CBZ, ESM)	OXC, TPM	RTG
Facilitación gabaérgica	<b>BZD, PB, VPA, (PHT)</b>	<b>VGB, TGB, GBP, FBM, TPM, (LEV, ZNS)</b>	<b>Estiripentol</b>
Inhibición glutamatérgica	PB, CBZ, VPA, (PHT)	TPM, FBM, LTG, GBP, OXC, PGB, VGB, (LEV)	Perampanel
Fijación a SV2A		<b>LEV</b>	<b>Brivaracetam</b>

En negrilla mecanismo principal; no negrita: mecanismo secundario; entre paréntesis: mecanismo ligero, dudoso o solamente con altas concentraciones del FAC. Ácido valproico (VPA), carbamacepina (CBZ), clobazam (CLB), clonazepam (CZP), diazepam (DZP) eslicarbacepina (ESL), etosuximida (ESM), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), lacosamida (LCM), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), primidona (PRM), retigabina (RTG), rufinamida (RFM), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).Tabla tomada de Guía SEN Oficial 2012 (15).

Los anticonvulsivantes son un grupo farmacológico que se caracteriza por tener estrecho margen terapéutico (excepto las benzodiacepinas), alta variabilidad inter e intraindividual, gran número de interacciones y efectos adversos(15).

Las interacciones deben evaluarse en el tratamiento con FAC pues éstos pueden modificar el efecto farmacológico de otros FAC o de otros grupos de medicamentos como: los anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, depresores del sistema nervioso central, salicilatos, inmunodepresores y antimicrobianos, entre otros (36).

Los FAC nuevos son menos propensos a las interacciones pero pueden presentarlas al ser utilizados como adyuvantes con los FAC clásicos. Las posibilidades de interacciones con los FAC son tan frecuentes que se recomienda verificar la existencia o no de una interacción siempre que se adicione o suspenda un medicamento a la terapia de la paciente.

Otro factor, que debe ser analizado cuidadosamente, es el relacionado con las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) de los FAC; su revisión se presenta en la sección 1.4 de este documento.

Una de las dificultades del tratamiento con anticonvulsivantes es la falta de adherencia, para mejorarla, se debe informar suficientemente a la paciente acerca de la forma de toma de los medicamentos, las RAMs y las interacciones, pues se encuentran casos en los que se cambia de fármaco, sin haber llegado a un tratamiento a dosis completas con el primero.

### **1.1.3 Tratamiento No Farmacológico**

La terapia no farmacológica se define como la “intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante”. Estos tratamientos son de gran utilidad en las enfermedades crónicas, como la epilepsia. Tradicionalmente entre las intervenciones no farmacológicas en epilepsia se incluyen(37):

- Cirugía
- Dieta cetogénica.
- Psicoterapia: intervenciones psicológicas para los pacientes y cuidadores/padres.
- Terapias de relajación: yoga, musicoterapia.
- Acupuntura.
- Estimulación del nervio vago.

Generalmente cuando se hace referencia al tratamiento no farmacológico, en epilepsia, no se nombra la modificación de los hábitos y estilos de vida, si bien para el control de la epilepsia es muy importante evitar los desencadenantes de crisis y algunos de ellos están directamente asociados con el cumplimiento de los hábitos de vida; entre éstos se encuentran:

- Trasnócho: Durante el sueño se sintetiza el GABA y para esto se requiere que el sueño sea continuo, por lo tanto la paciente con epilepsia debe dormir entre 7 y 10 horas seguidas, dependiendo de la edad; sí por alguna

razón debe acostarse tarde (p. ej 1 a.m.) se le debe garantizar sueño continuo para que cumpla con las horas recomendadas (p. ej. hasta las 8a.m. sin interrupción) y evitar una mayor probabilidad de crisis.

- Alcohol: aunque disminuye el umbral convulsivo, el consumo menor de 25-30 g de alcohol por semana no se asocia con empeoramiento de la epilepsia, por lo tanto se les puede permitir tomar un vaso de vino o una cerveza de manera ocasional (15). Se les debe explicar claramente que no deben rebasar este límite.
- Cigarrillo: el hábito de fumar se ha asociado con el incremento de las crisis, por lo cual se debe informar a las pacientes que deben evitar su consumo (38).
- Drogas de abuso: la cocaína, las anfetaminas y la heroína pueden desencadenar crisis epilépticas (15).
- Cafeína: dadas sus características de estimulante del SNC se recomienda tener un consumo moderado. Igualmente se debe recomendar evitar otros estimulantes del SNC.
- Estrés: El estrés incrementa las concentraciones extracelulares de glutamato (39). Se recomienda una vida normal, sin sobreprotección y con actividad moderada evitando, en la medida de lo posible, que la paciente esté sometida a condiciones estresantes, pues esto puede afectar el control de las crisis. El ejercicio, por más de 30 minutos, es una de las formas más efectivas para disminuir el estrés. Adicionalmente se le pueden sugerir terapias de relajación, meditación y otras actividades que les permitan manejar el estrés.
- Luces centelleantes: cerca del 2% de los pacientes presentan epilepsia fotosensible, en las que las crisis pueden ser causadas o inducidas por destellos de luz. Para estos pacientes se debe recomendar evitar ver televisión con las luces apagadas y muy cerca de este (a dos metros de distancia), los video juegos y las luces tipo discoteca deben ser evitadas. (15).

Es muy importante que el efecto de los hábitos de vida sobre el control de las crisis sea conocido por la paciente y su familia, para trabajar en ajustarlos y lograr un mejor control de la enfermedad.

Existen otros desencadenantes de crisis, que no están relacionados con los hábitos de vida, y para establecer su existencia, es útil llevar un diario de crisis en el que las pacientes deben registrar las fechas de las crisis, la fecha del período menstrual, el consumo de otros medicamentos, productos naturales y las actividades especiales que hayan realizado durante esos días. Entre estos desencadenantes se encuentran:

- Fiebre: puede ser un factor desencadenante de crisis, especialmente en la infancia. Se debe establecer si existe esa susceptibilidad (anamnesis, diario de crisis) y dar instrucciones para el uso profiláctico de antitérmicos.
- Otros medicamentos: diversos grupos de antimicrobianos, antidepresivos, antipsicóticos y otros, pueden llevar a precipitar crisis en los pacientes con epilepsia, por lo tanto deben ser informados de la necesidad de consultar antes de tomar cualquier otro medicamento.
- Menstruación: los cambios hormonales de estrógenos (pro convulsivos) y progesterona (efecto protector ante las crisis) pueden llevarlas a desencadenar crisis; la paciente debe ser informada para que llene el diario de crisis con las fechas de la menstruación y las fechas de las crisis, para tratar de establecer si existe alguna relación (epilepsia catamenial) que requiera manejo por el neurólogo.

El tratamiento, tanto farmacológico, como no farmacológico, debe ser explicado claramente a la paciente y su familia, con el fin de mejorar la adherencia, lograr el efecto farmacológico deseado y evitar modificaciones innecesarias en su tratamiento.

## **1.2 Atención farmacéutica en epilepsia**

La atención farmacéutica (AF) es un concepto de práctica profesional del farmacéutico cuyos inicios se relacionan con la necesidad social de contribuir al manejo de los medicamentos, dada la alta morbi-mortalidad asociada con éstos (40). Sus orígenes se asocian con la farmacia clínica, pudiendo considerarse como primera definición "La atención que un paciente dado requiere y recibe, para asegurarle el uso seguro y razonable del medicamento" (41)(42)(43).

Desde los años noventa, la AF, hace énfasis en mejorar la calidad de vida de los pacientes, cómo lo señala la definición de Hepler y Strand "Provisión responsable de la farmacoterapia, con el propósito de conseguir resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son curación de la enfermedad, eliminación o reducción de la sintomatología, parar o disminuir el proceso patológico, o prevenir enfermedades y sintomatologías"(44).

El concepto de AF ha venido evolucionando como una respuesta a la necesidad de optimizar el uso de los medicamentos, dada la multiplicidad de prescriptores para un mismo paciente, el gran número de medicamentos, la mayor complejidad del tratamiento farmacológico y el alto costo humano y económico de los problemas que éstos originan(45)(46)(47)(40)(48). Los problemas de morbilidad y mortalidad asociados a los medicamentos son una realidad que debemos afrontar y a la que el farmacéutico puede contribuir con su manejo (48)(49).

La atención farmacéutica es el ejercicio profesional del farmacéutico que le permite tener un contacto directo con el paciente, para ayudarlo a manejar su tratamiento, llevando a detectar, prevenir y resolver los resultados negativos asociados con la medicación. Es una práctica centrada en el paciente que depende de su motivación y colaboración para alcanzar los resultados esperados.

Desde los inicios del nuevo ejercicio profesional del farmacéutico, la Organización Mundial de la Salud, en el informe de Tokio, destacó los pacientes que requieren de atención farmacéutica(50):

- Pacientes que son especialmente vulnerables a los efectos adversos por estar en situación fisiológicamente delicada.
- Pacientes cuyo estado clínico exige la continua evaluación y manipulación de la farmacoterapia para conseguir resultados óptimos.
- Pacientes sometidos a medicación múltiple y expuestos por ello a un alto riesgo de interacciones complejas entre los medicamentos.
- Pacientes que necesitan ser tratados con medicamentos de extrema toxicidad potencial.
- Pacientes con enfermedades graves que pueden presentar un riesgo para su vida si los medicamentos prescritos resultan ineficaces o se utilizan de forma inadecuada.

Los pacientes con epilepsia, en tratamiento con FAC, pueden presentar una o varias de estas situaciones, por lo cual se consideran un grupo de riesgo para la aplicación de la AF.

En la Declaración Europea sobre la epilepsia resultante de la reunión que se realizó en 1998, en Heidelberg (Alemania)(51), en la que participaron 100 expertos en epilepsia y delegados de la OMS, se informó que el costo económico de la epilepsia en los países europeos era superior a los 20 billones de Unidades de Cuenta Europea (ECUs) al año, una cantidad que podría reducirse de forma significativa mediante una acción multilateral e interdisciplinaria efectiva. Específicamente precisaron la necesidad de una acción urgente en los siguientes aspectos:

- Mejorar la información sobre epilepsia buscando reducir su estigmatización por la población general.
- Ayudar a las personas con epilepsia a entender su condición y hacerles posible la búsqueda del tratamiento apropiado y mejorar su calidad de vida.
- Promover la capacitación de los profesionales de la salud y de otros profesionales sobre la epilepsia, antes y después de su graduación.

- Garantizar que haya infraestructura, personal entrenado y variedad de medicamentos anticonvulsivantes para poder realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento efectivo.
- Fomentar la investigación en la epilepsia y en su tratamiento.

El farmacéutico como profesional de la salud experto en medicamentos puede aportar al equipo de salud que atiende a los pacientes con epilepsia para buscar mejorar sus condiciones de tratamiento.

### **1.2.1 Seguimiento farmacoterapéutico en la mujer con epilepsia.**

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es un servicio profesional enfocado en los resultados de la farmacoterapia (52), que busca optimizarla mediante la evaluación detallada del tratamiento que recibe el paciente. Requiere de un análisis integral que incluya las prescripciones de los diferentes especialistas, los medicamentos indicados por el farmacéutico, los productos naturales, la automedicación y todo aquello que incida en el tratamiento.

De acuerdo con el Tercer Consenso de Granada el SFT es “El servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”(53).

Según los documentos del Foro de Atención Farmacéutica de España, los objetivos del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico son:

- Detectar los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), para la resolución y prevención de resultados negativos asociados a la medicación (RNM).
- Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de los medicamentos.
- Contribuir a la racionalización de los medicamentos, mejorando el proceso de uso de los mismos.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Registrar y documentar la intervención profesional(54).

En el inicio del SFT se hablaba básicamente de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), término que ha venido evolucionando, llevándolo a una mayor especificidad y diferenciándolo de los resultados negativos asociados con la medicación (RNM)(55). Se define PRM como aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado al uso de medicamentos (RNM). Los PRM son elementos del proceso que suponen al usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM (49), entre los que se encuentran:

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicación
- Dosis, pauta y/o duración inadecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación
- Errores en la prescripción
- Incumplimiento
- Interacciones
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado

- Otros problemas de salud que afectan el tratamiento
- Otros

Los RNM son los resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos. Para medirlos se utiliza una variable clínica (síntoma, signo, evento clínico, medición metabólica o fisiológica, muerte) que no cumple con los objetivos terapéuticos establecidos para el paciente (56)(49).

La clasificación de los RNM se basa en las tres premisas que debe cumplir una terapia: ser necesaria, ser efectiva y ser segura.

Clasificación de RNM:

- Necesidad
  - Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
  - Efecto de medicamento innecesario
- Efectividad
  - Inefectividad no cuantitativa
  - Inefectividad cuantitativa.
- Seguridad
  - Inseguridad no cuantitativa.
  - Inseguridad cuantitativa.

La *World Organization of Family Doctors*(WONCA) define problema de salud como “cualquier queja observación o hecho que el paciente y/o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente”(57).

Para aclarar esta clasificación debemos agregar que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.

- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es seguro cuando no produce ni agrava otros problemas de salud.
- Un RNM se considera cuantitativo cuando depende de la cantidad administrada del medicamento.

Para realizar SFT se han propuesto varias metodologías entre las que se encuentra el método Dáder, desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, que permite realizar SFT a diferentes niveles asistenciales (56).

El método Dáder está compuesto por siete fases consecutivas que llevan a establecer un proceso continuo, como se aprecia en la Figura 1.

**Figura 1. Etapas del Método Dáder**



Al paciente se le debe ofertar el SFT explicándole detalladamente el tipo de atención que recibirá y sus beneficios, pues se requiere de su colaboración y compromiso durante el proceso.

El SFT también se debe ofertar a las instituciones y a los médicos para que se entienda claramente el papel complementario del farmacéutico y se disminuya el temor al intrusismo.

La entrevista permite la interacción directa con el paciente para recopilar la información y establecer sus preocupaciones de salud. Es necesario desarrollar empatía con los pacientes para obtener la mayor cantidad de información, especialmente en temáticas como adherencia, hábitos y estilos de vida, que son relevantes para el control de la epilepsia.

La primera entrevista del método Dáder está diseñada para recopilar la información referente a:

- Problemas de salud
- Medicamentos
- Repaso general por sistemas

Durante las entrevistas sucesivas se realiza el intercambio continuo de información, pues es el entorno para actualizar permanentemente el proceso terapéutico del paciente, realizar las intervenciones de acuerdo al plan de trabajo y hacer educación para la salud.

El estado de situación se construye con la información recopilada en la entrevista y se complementa con la de la historia clínica; busca establecer un panorama de la farmacoterapia del paciente mediante la relación entre problemas de salud y medicamentos en una fecha específica.

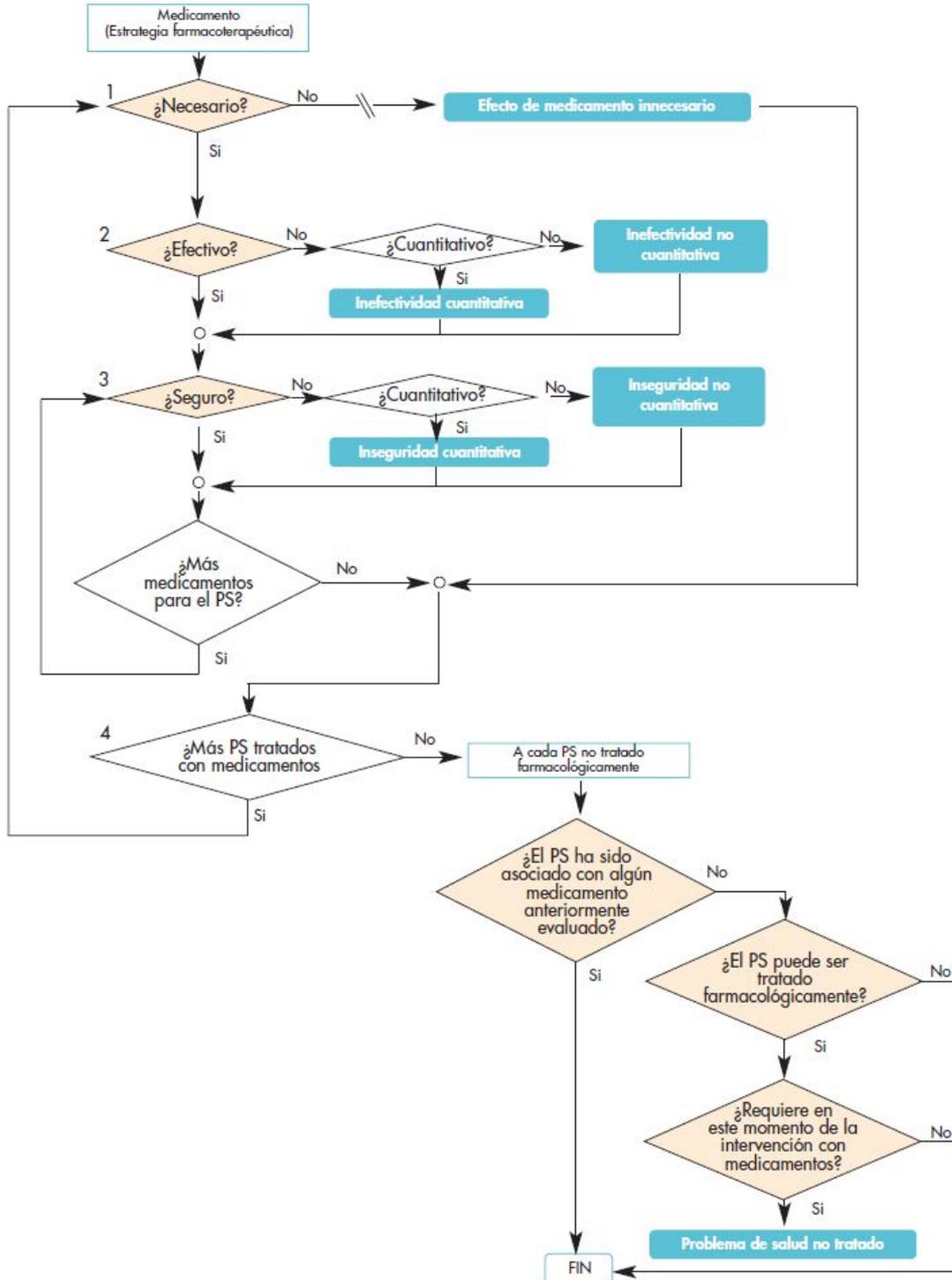
Durante la fase de estudio se realiza la búsqueda de información para cada problema de salud y cada medicamento del estado de situación. En cuanto a los problemas de salud se debe establecer su definición, causas, factores que influyen en el control, tratamiento y causas de derivación al médico. Para cada medicamento se debe establecer: indicación, mecanismo de acción,

farmacocinética, efecto farmacológico, posología, cuidados de administración, efectos adversos, interacciones, precauciones y contraindicaciones.

En la fase de evaluación se busca identificar los resultados negativos asociados con la medicación y sus causas (PRM), mediante un proceso sistemático de preguntas(49)(40).

Una vez realizado el análisis de la situación se procede a elaborar el plan de actuación que consiste en una serie de intervenciones encaminadas a conseguir la solución y prevención de los RNM detectados. Este plan debe ser consensuado con el paciente, para obtener los mejores resultados, y debe priorizarse teniendo en cuenta específicamente qué es lo que más le preocupa al paciente.

Figura 2. Proceso sistemático de identificación de posibles RNM.



Tomado de Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapéutico (56).

La Intervención farmacéutica se Define como la “Actuación dirigida a modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo utiliza o de las condiciones de uso, y que tiene como objetivo resolver un PRM/ RNM.” (49)(58).

Los tipos de intervenciones farmacéuticas que se pueden realizar para tratar de resolver o prevenir los RNM que contempla el Método Dáder son(56):

Intervención sobre la cantidad de medicamento:

- Modificar la dosis: Ajuste de la cantidad de medicamento que se administra en una sola toma.
- Modificar la dosificación: Cambio de la frecuencia y/o duración del tratamiento.
- Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad): Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas diarias del medicamento.

Intervención sobre la estrategia farmacológica:

- Añadir un medicamento: Incorporar un nuevo medicamento a los que ya usa el paciente (no reemplazar).
- Retirar un medicamento: suspender la administración de un determinado medicamento de los que utiliza el paciente.
- Sustituir un medicamento: Reemplazar un medicamento de los que utiliza el paciente por otro de composición, forma farmacéutica o vía de administración diferente.

Intervenciones de educación al paciente:

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico

---

- Educar en el uso del medicamento (disminuir el incumplimiento involuntario): Educación en las instrucciones y cuidados para la correcta utilización y administración del medicamento.
- Modificar actitudes respecto al tratamiento (disminuir el incumplimiento voluntario): Aclarar dudas del paciente e informar sobre la necesidad del tratamiento y la importancia de la adherencia.
- Educar en medidas no farmacológicas: Educación del paciente en las medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.

No está claro: No se establece con claridad cuál es la intervención que debería realizarse. Se remite al médico para que valore la situación del paciente y lleve a cabo la acción más adecuada.

Las intervenciones farmacéuticas pueden ser realizadas en forma verbal o escrita, al paciente, al médico o a ambos, dependiendo del tipo de intervención.

La fase de seguimiento continuado se realiza mediante entrevistas sucesivas, que permiten establecer el avance del plan de actuación mediante la evaluación de las intervenciones realizadas y su efecto sobre los PRM y RNM.

En caso de no lograr los objetivos prefijados en el plan de actuación, se debe iniciar un nuevo análisis de situación, para ver si existen PRM o RNM que estén impidiendo lograr los resultados esperados, o si se están presentando nuevas situaciones que ameriten iniciar otra fase de análisis de situación (49).

La fase de evaluación y seguimiento permite establecer un proceso continuo, cíclico, que puede realizarse hasta que el paciente y el farmacéutico decidan finalizarlo.

### **1.2.2 Educación para la salud:**

La OMS define el término educación para la salud como “cualquier combinación de actividades de información y de educación que lleve a una situación en la que las personas deseen estar sanas, sepan cómo alcanzar la salud, hagan lo que puedan individual y colectivamente para mantenerla y busquen ayuda cuando la necesiten”.

Dentro del concepto de farmacéutico de las siete estrellas, introducido por la OMS en el año 2000, se incluye el papel de “comunicador” que debe desempeñar el farmacéutico, por estar en una posición ideal para proporcionar información sobre salud y medicamentos. En este documento se señala la necesidad de estar bien informado y seguro mientras interactúa con los demás integrantes del equipo de salud (45).

Una parte fundamental para mejorar la adherencia y la calidad de vida de la paciente con epilepsia y su familia, consiste en proveerle información y educación suficiente, adecuada a sus necesidades y capacidades mentales. En el estudio realizado por May y colaboradores, se encontró, que las mujeres con epilepsia tienen una importante falta de información y requieren asesoramiento específico, para manejar los cambios propios de su género (59).

El farmacéutico como profesional de la salud, experto en medicamentos, puede aportar a la optimización del tratamiento de la MCE mediante la educación para el conocimiento de la epilepsia y su efecto en las diferentes etapas de la vida de la mujer, el efecto de los fármacos en sus patologías concomitantes, el uso de los medicamentos, la importancia del cumplimiento de horarios, los hábitos de vida, la información sobre interacciones, efectos adversos y apoyándola en la solución de las diversas dudas que surgen a lo largo del tratamiento. (60)(61).

La educación para la salud se debe realizar en forma verbal, durante las entrevistas de SFT, y se puede reforzar mediante la entrega de información escrita con la ayuda de folletos, guías, manuales, que estén diseñados para las

situaciones del paciente. Adicionalmente se puede aportar a la educación para la salud, mediante la realización de charlas grupales para presentarles información específica, permitiendo la participación y resolución de dudas.

### **1.2.3 Promoción de la adherencia**

La OMS define la adherencia como “el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria” y establece que el incumplimiento es un modificador de la efectividad de los sistemas sanitarios (62).

En el año 2003, el Consejo de la Federación Farmacéutica Internacional, adoptó una Declaración de estándares profesionales sobre el papel del farmacéutico para fomentar la adherencia, resaltando, que esto permite lograr mejores resultados de salud, de calidad de vida y de seguridad para el paciente, así como la disminución de los costos; adicionalmente señalaron, que “los farmacéuticos y otros profesionales de la salud que proporcionen servicios que impliquen tratamiento con medicamentos, deberían esforzarse en ayudar a los pacientes que lo deseen para mejorar la adherencia a sus tratamientos”(45).

Una de las dificultades para el manejo de las enfermedades crónicas es la adherencia al tratamiento; en epilepsia se reporta cerca del 50% de adherencia (63)(64) y éste se considera un factor clave para el control de las crisis (65). La falta de adherencia lleva a incrementar la morbimortalidad, las visitas a urgencias, las hospitalizaciones, las fracturas y disminuye la CVRS y la productividad en los pacientes con epilepsia (60)(66)(67)(68).

Entre las principales razones para la falta de adherencia en los pacientes con epilepsia se ha señalado el olvido de la toma del medicamento, el tener esquemas complejos, las RAMs de los FAC, la sensación de estigma, y la falta de información del paciente (69)(70).

La promoción de la adherencia es uno de los componentes importantes de la AF, y debe discutirse regularmente con el paciente, especialmente cuando se observa ineficacia del tratamiento(71)(72), pues se ha reportado, que los pacientes que están en programas de manejo de medicamentos con AF, presentan bajas tasas de incumplimiento (46).

Las intervenciones farmacéuticas, con el paciente, para mejorar la adherencia, incluyen la información sobre el modo de acción de sus medicamentos, las formas de evidenciar la eficacia del tratamiento, hacerle entendibles las instrucciones de toma de los diferentes medicamentos, indagar sobre el acceso a sus medicamentos y apoyarlo para solucionar las dificultades en la adquisición; adicionalmente se le debe informar sobre la manera de utilizar ayudas para recordar la toma, como son el “Registro de toma de medicamentos” (Anexo 1), pastilleros y relojes con alarma. (46).

La falta de adherencia (48,4%) fue uno de los principales PRM encontrados en el estudio preliminar que se realizó en la Liga Central Contra la Epilepsia (LICCE)(73), por lo cual se decidió incluir dentro del programa de AF medidas específicas para promoverla, como son: utilizar ayudas para recordar la toma de los medicamentos, realizar educación para la salud, proponer ajustes a la toma de los medicamentos buscando disminuir el número de tomas al día y optimizar la relación entre el paciente y el farmacéutico(16)(70).

#### **1.2.4 Monitorización de anticonvulsivantes**

Los FAC se caracterizan por tener estrecha ventana terapéutica (excepto las benzodiazepinas) y amplia variabilidad inter e intraindividual, por lo cual, la respuesta obtenida al administrar las dosis terapéuticas es variable de unos pacientes a otros, mientras que en unos se logra un adecuado efecto terapéutico, en otros puede presentarse ineficacia, e incluso en algunos puede llegar a presentarse, con esa misma dosis, toxicidad. Esta variabilidad interindividual en la respuesta se debe al efecto de los distintos factores que pueden llegar a modificar

el proceso que se da entre la prescripción del medicamento y la presentación del efecto farmacológico.

La monitorización de fármacos (TDM del inglés Therapeutic Drugs Monitoring) puede definirse como el proceso de utilizar la concentración sérica del fármaco junto con la información farmacocinética y farmacodinámica disponibles, para optimizar el tratamiento farmacológico y lograr tratamientos más eficaces y más seguros para nuestros pacientes. Es una herramienta que permite identificar las causas de la falta de control y llegar a individualizarlas para ajustar el tratamiento en un paciente específico (74).

Es importante considerar que la monitorización de fármacos es mucho más que la determinación de una concentración plasmática pues implica el análisis particular del paciente y su respuesta clínica; las decisiones nunca deben basarse solamente en las concentraciones obtenidas.

La monitorización de niveles plasmáticos no está indicada para todos los fármacos pues implica una serie de condiciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y de costos que deben ser consideradas. Existen criterios bien definidos para incluir los fármacos que realmente ameritan ser monitoreados, estos son:

- Ventana terapéutica estrecha
- El efecto farmacológico se correlaciona con las concentraciones séricas.
- Presentan grandes variaciones inter-individuales: es una característica de los anticonvulsivantes, que adicionalmente, pueden presentar variaciones intra-individuales debidas a modificaciones fisiológicas y patológicas.
- No presentan respuesta farmacológica que se pueda medir fácilmente, rápidamente y en forma exacta: de hecho los anticonvulsivantes se administran con el objetivo de evitar la presencia de un síntoma como son las crisis epilépticas.

- Poseen cinética dependiente de la dosis administrada (cinética no lineal): se cumple para la PHT y el VPA.

Los anticonvulsivantes son un grupo farmacológico que cumple todos los criterios para la realización de la monitorización de niveles séricos.

Teniendo en cuenta la necesidad de racionalizar la utilización de la monitorización de fármacos, ésta se debe solicitar únicamente cuando exista una condición que amerite su ejecución. Según los lineamientos establecidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (31) se debe solicitar la monitorización de anticonvulsivantes en los siguientes casos:

- Al inicio del tratamiento, después de un ajuste de dosis, o cuando el médico decide aspirar a una concentración objetivo preseleccionada para ese paciente.
- Para establecer el "rango terapéutico individual", una vez se ha logrado la respuesta clínica deseada,
- Para ayudar al médico a determinar la magnitud de un aumento de la dosis, en especial con los FAC que muestran una farmacocinética dosis-dependiente (fenitoína).
- Cuando existen incertidumbres en el diagnóstico diferencial de los signos o síntomas sugestivos de toxicidad relacionada con la concentración, o cuando la toxicidad es difícil de evaluar clínicamente (por ejemplo, en los niños pequeños o en pacientes con discapacidad mental).
- Cuando las crisis persisten a pesar de una dosificación aparentemente adecuada.
- Cuando se sospecha de una alteración en la farmacocinética debido a factores relacionados con la edad, el embarazo, enfermedades concomitantes o interacciones.
- Para evaluar los posibles cambios en la concentración del estado estacionario cuando se hace un cambio en la formulación del medicamento, incluyendo cambios con genéricos.

- Siempre que haya un cambio inesperado en la respuesta clínica.
- Cuando se sospecha falta de adherencia al tratamiento farmacológico.

Si bien la monitorización de fármacos ha sido un servicio proporcionado tradicionalmente por los farmacéuticos clínicos, en un entorno hospitalario (45), en nuestro estudio se realizó a pacientes ambulatorios en un centro especializado de tercer nivel. En el estudio prospectivo realizado por Kanjanasilp *et al*(75), se aplicó un programa de AF a pacientes con epilepsia que tomaban fenitoína y se incluyó la realización de la monitorización.

El proceso fue realizado por un farmacéutico con entrenamiento en farmacocinética clínica, buscando la integración del TDM al programa de AF. La determinación de niveles séricos de FAC fue financiada por el estudio y no tuvo costo alguno para las pacientes.

### **1.3 Calidad de vida relacionada con la salud**

El concepto de salud ha venido cambiando desde centrarse en los datos objetivos (síntomas, control de crisis, resultados de laboratorio), hacia considerar la percepción subjetiva del individuo en relación con lo que le sucede.

Las primeras referencias del concepto de calidad de vida se remontan a Aristóteles (384-322 AC) quien disertaba acerca del “estar bien” y su relación con la salud(76).

Este es un concepto multidimensional que se ve afectado, de manera compleja, por la salud física de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación con su medio ambiente. La OMS define calidad de vida como “La percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en el que vive, en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones”(77).

Al evaluar la calidad de vida se da importancia primordial a lo que siente el individuo y se incluyen una serie de factores que pueden afectarla, como son: relaciones familiares, salud y seguridad personal, trabajo, amistades, relación marital, confort material, aprendizaje, comprensión de uno mismo y socialización. La epilepsia es un desorden complejo que tiene efecto sobre estos factores y por tanto lleva a alterar la calidad de vida.

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud(CVRS) ha venido tomando relevancia, sobre todo por la necesidad de tener en cuenta lo que vive el paciente y no únicamente el control de la enfermedad(76). Según Schipper, Clinch & Powell, la calidad de vida relacionada con la salud se define como los “Efectos funcionales de una enfermedad y su tratamiento, percibidos por el mismo paciente”(78).

La CVRS es un resultado humanístico de gran relevancia terapéutica pues permite establecer las opiniones, percepciones y comportamientos del paciente respecto a su enfermedad y tratamiento(79). La CVRS tiene la ventaja de poder ser reportada directamente por el paciente, a través de cuestionarios auto comunicados, como el *Quality of life in epilepsy 31* (QOLIE-31), sin necesidad de la interpretación de otras personas (Patient Reported Outcomes PRO) (80)(76).

La epilepsia es una enfermedad discapacitante que afecta no solo el área física del paciente sino su parte emocional y social, adicionalmente el tratamiento con FAC produce una serie de RAMs que deterioran aún más la calidad de vida (81).En la actualidad se hace énfasis, no solo en el control de las crisis epilépticas, sino en la necesidad de mejorar las condiciones de vida del paciente y su entorno, en este sentido, el Día Europeo de la Epilepsia, de 2014, tuvo como frase emblemática “Más que crisis” (<http://www.ibeepilepsy.org/eed-2014-poster-exhibition-strasbourg>)

Entre las consecuencias físicas, psicológicas y sociales de la epilepsia se puede señalar la baja escolarización, mayores tasas de desempleo (dos a tres veces

mayor), problemas para movilizarse en forma independiente, aislamiento social y baja autoestima que llevan a depresión y ansiedad, emociones que a su vez les pueden desencadenar crisis epilépticas.

La CVRS es menor en las personas con epilepsia y entre estas, las MCE tienen la peor (82)(2)(1). Desde el momento del diagnóstico se impone una carga sobre la paciente al señalarle una serie de límites a su vida, debidos a la epilepsia, como: la recomendación de no tener hijos o la dificultad para cuidar los que ya tiene, no poder trasnochar ni tomar alcohol, no tomar café, no poder cocinar (por el peligro de quemaduras), no practicar algunos deportes y en ocasiones se les recomienda no salir solas a la calle.

En un estudio realizado por Gopinath *et al*(24), se encontró, que las mujeres con epilepsia presentan más comorbilidades, empleos inferiores y mayor estado de ansiedad, que los hombres. Adicionalmente establecieron que las mujeres tenían más dificultad para encontrar pareja, más problemas con el matrimonio, con el estado de ánimo y estaban en mayor riesgo de divorcio.

La definición de AF destaca, desde sus inicios, la importancia de mejorar la calidad de vida de los pacientes como resultado de la intervención del farmacéutico (44) y la necesidad del trabajo colaborativo con el paciente, el médico, la enfermera y demás profesionales implicados en su manejo. Adicionalmente se resalta la conveniencia de aunar esfuerzos para optimizar el tratamiento de la MCE, ya que cuando la epilepsia está bien controlada la calidad de vida de las pacientes mejora (83)(84).

## **1.4 Reacciones adversas a medicamentos en epilepsia**

Según la OMS se define reacción adversa a los medicamentos (RAMs) como la "Reacción nociva y no deseada que se presenta después de la administración de un medicamento, en dosis utilizadas normalmente en la especie humana para la

profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de cualquier función fisiológica”.

Las RAMs a los anticonvulsivantes son uno de los principales problemas para los pacientes con epilepsia y uno de los mayores determinantes de su calidad de vida (85). Algunos estudios han evidenciado que las MCE presentan mayores efectos adversos que los hombres (20)(86).

Los FAC se caracterizan por presentar numerosas RAMs, especialmente a nivel del SNC, debido a su mecanismo de acción (Tabla 3)(87). El organismo desarrolla tolerancia a las RAMs del SNC por lo cual se programa el inicio del tratamiento escalonando las dosis hasta llegar a la que se calcula como dosis de mantenimiento, y de esta manera se disminuye la manifestación de estas RAMs; las pacientes deben ser informadas para llevar a cabo el escalonamiento en forma adecuada.

En las Tablas 3 a 6 se señalan los diferentes tipos de RAMs que pueden presentar los FAC y aquellas que se manifiestan con mayor frecuencia.

**Tabla 3. Tipos** de reacciones adversas presentadas por los anticonvulsivantes.

Reacción adversa	Descripción	Ejemplos
Tipo A (Dosis dependientes)	Relacionada con el mecanismo de acción. Predecible, reversible. Comunes (1-10%) o muy comunes (> 10%)	Somnolencia, mareo, letargo, cansancio, fatiga, insomnio, vértigo, ataxia, diplopía, temblor, deterioro cognitivo, irritabilidad, agresividad, depresión, alteraciones gastrointestinales, hiponatremia, parestesias
Tipo B (Idiosincrásicas)	Relacionadas con características propias del individuo (genéticas, inmunológicas) Poco comunes (0,1 a 1 %) o raras <0,1%). Impredicibles, alta morbilidad y mortalidad.	Rash, anemia aplásica, agranulocitosis, hepatotoxicidad, pancreatitis, reacciones mucocutáneas graves (Síndrome de Steven – Johnson, rash con eosinofilia), meningitis aséptica.
Tipo C (crónicas)	Relacionadas con las dosis acumuladas. Comunes (1-10%). Reversibles, en su mayoría.	Reducción de la densidad mineral ósea; aumento o disminución de peso, deficiencia de folato, trastornos del tejido conectivo, hirsutismo, gingivitis, alopecia, pérdida de campo visual.

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico

Tipo D (retardadas)	Relacionado con la exposición prenatal al fármaco o carcinogénesis. Poco comunes (0,1 a 1 %). Dependientes de la dosis, irreversibles.	Teratogénesis, retraso del desarrollo neurológico después del nacimiento. Pseudolinfoma.
Tipo E (Interacciones)	Por uso concomitante con otros medicamentos. Comunes (1 a 10%). Predecibles, reversibles.	Disminución del efecto anticonvulsivante de lamotrigina por la toma de anticonceptivos orales. Disminución del efecto anticoagulante de warfarina por la toma de carbamazepina.

Tomado de Perucca P, Gilliam FG(85).

**Tabla 4. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de primera generación (clásicos).**

Anticonvulsivante	RAMs dosis dependientes	RAMs dosis independientes
BZD	Sedación. Cognitivos. Depresión respiratoria (i.v.)	
CBZ	Exantema. Diplopía. Ataxia. Leucopenia. Hiponatremia. Aumento de peso	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad. S. hipersensibilidad. Pancreatitis
ESM	Hipo. Alteraciones gastrointestinales. Alteraciones visuales	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. S. hipersensibilidad
Barbitúricos	Sedación. Hiperactividad con dosis bajas. Depresión respiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia megaloblástica. Hepatotoxicidad. S. hipersensibilidad
PHT	Alteraciones cosméticas (hiperplasia gingival, hirsutismo). Exantema. Ataxia. Cognitivas. Depresión cardiorrespiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad. S. hipersensibilidad
VPA	Alteraciones gastrointestinales. Aumento de peso. Alteraciones endocrinas. Temblor. Alopecia. Trombocitopenia. Hiperamonemia. Cognitivos	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. S. hipersensibilidad. Pancreatitis.

FAC: anticonvulsivante, Ácido valpróico (VPA), benzodicepinas (BZD), carbamacepina (CBZ), etosuximida (ESM), fenitoína (PHT). Tabla tomada de la Guía de la Sociedad Española de Neurología 2012(15).

**Tabla 5. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de segunda generación.**

Anticonvulsivante	RAMs dosis dependientes	RAMs dosis independientes
FBM	Insomnio. Pérdida de peso	Anemia aplásica. Agranulocitosis. Hepatotoxicidad. Stevens-Johnson. Síndrome de hipersensibilidad
GBP	Hiperactividad. Cansancio. Aumento de peso. Agresividad.	Hepatotoxicidad. Stevens-Johnson.

LEV	Somnolencia. Vértigo. Cefalea. Anorexia, Irritabilidad. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
LTG	Exantema. Ataxia. Vértigo. Diplopía. Cefalea. Alteraciones del sueño.	Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Pancreatitis. Hepatotoxicidad. Síndrome de hipersensibilidad
OXC	Somnolencia. Exantema. Vértigo. Diplopía. Cefalea. Ataxia. Alteraciones gastrointestinales. Hiponatremia	Neutropenia. Hepatotoxicidad. Síndrome de hipersensibilidad
PGB	Somnolencia. Cansancio. Aumento de peso.	Edemas periféricos
TPM	Somnolencia. Fatiga. Anorexia. Pérdida de peso. Parestesias. Cognitivas. Disfasia. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Psicosis*. Glaucoma de ángulo cerrado*	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
TGB	Vértigo. Nerviosismo. Dolor abdominal. Somnolencia. Cefaleas. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Stevens-Johnson.
VGB	Alteraciones de la conducta (irritabilidad, insomnio, hiperactividad). Aumento de peso. Alteraciones afectivas*. Psicosis* Reducción periférica del campo visual*.	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
ZNS	Somnolencia. Fatiga. Pérdida de peso. Cognitivas. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Exantema. Parestesias. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Stevens-Johnson.

\*Suelen precisar que se retire el FAC: anticonvulsivante, i.v.= intravenoso. Felbamato (FBM), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC), pregabalina (PGB), tiagabina (TGB), topiramato (TPM), vigabatrina (VGB) y zonisamida (ZNS).Tabla tomada de la Guía de la Sociedad Española de Neurología2012(15).

**Tabla 6. Reacciones adversas de los anticonvulsivantes de tercera generación.**

Anticonvulsivante	RAMs dosis dependientes	RAMs dosis independientes
ESL	Cefalea. Somnolencia. Mareo. Nauseas. Diplopía. Ataxia. Exantema.Hiponatremia	(Aún sin establecer)
LCM	Mareo. Somnolencia. Cefalea. Gastrointestinales. Diplopía. Ataxia. Temblor. Nistagmo. Alteraciones afectivas*	(Aún sin establecer)
RTG	Somnolencia. Mareo. Fatiga. Confusión. Disartría. Visión borrosa. Exantema.	Retención urinaria. Infección de vías urinarias. Hematuria.
RFM	Somnolencia. Vómitos. Anorexia. Fatiga.	Síndrome de hipersensibilidad.

\*Suelen precisar que se retire el FAC: anticonvulsivante, i.v.= intravenoso. eslicarbacepina (ESL), lacosamida (LCM), retigabina (RTG), rufinamida (RFM). Tabla tomada de la Guía de la Sociedad Española de Neurología2012(15).

En forma general se considera que los FAC de segunda y tercera generación no han demostrado ser ni más eficaces ni más seguros que los clásicos (7)(88)(89); adicionalmente los clásicos son más costo-efectivos (90).

Los pacientes con epilepsia pueden llegar a presentar falta de adherencia debido a las RAMs, por lo cual se debe indagar específicamente si se están presentando y una forma de hacerlo es aplicando habitualmente cuestionarios (86). En un estudio, realizado por Manan y colaboradores, se encontró, que un 65,2% de pacientes con epilepsia reportaban efectos adversos cuando se les aplicaban cuestionarios, mientras que solo un 33,7% de los pacientes informaba espontáneamente tener alguna RAMs (32).

Se recomienda realizar la evaluación de las RAMs informadas por los pacientes con epilepsia para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida(91)(33).

## **1.5 Depresión en epilepsia**

La depresión es un trastorno del estado del ánimo, caracterizado por disminución de la autoestima, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración, entre otros síntomas.

Las enfermedades crónicas son factores predisponentes para la depresión, y entre estas, la epilepsia se ha asociado con mayores efectos sobre los niveles de depresión(82)(92).

Los síntomas depresivos en la epilepsia pueden ser debidos a varias causas que no se consideran mutuamente excluyentes como:

- Respuesta psicosocial a la epilepsia y a las complicaciones físicas, mentales y sociales: la percepción que el paciente tiene de su condición puede afectarle más el estado de ánimo que la epilepsia en sí misma (93).
- Efectos adversos de algunos anticonvulsivantes, particularmente los gabaérgicos como vigabatrina, tiagabina, topiramato y fenobarbital.
- Efectos endocrinos y/o metabólicos de las crisis. (94).

La depresión es una de las principales comorbilidades asociadas con la epilepsia y se presenta con más frecuencia en las mujeres llevándolas a disminuir su calidad de vida (84)(95)(96). Adicionalmente se ha encontrado que en las MCE la depresión se incrementa por el estigma, la frecuencia de las crisis, el temor a la teratogénesis y las limitaciones familiares, sociales y laborales que se les imponen con el diagnóstico y que hacen más complejo el manejo de la epilepsia en la mujer (97).

## **1.6 Justificación**

La morbi-mortalidad relacionada con el uso de medicamentos, es un problema de salud pública que puede reducirse con la participación activa del farmacéutico, a través de la atención farmacéutica(98)(99)(46).

El farmacéutico tiene un papel relevante dentro del equipo de salud por tener amplio conocimiento en medicamentos, acceso a los pacientes y alta formación en salud, mientras que el trabajo de los médicos en todos los países está desbordado y a mayor nivel de especialización es aún más difícil el acceso, como es el caso de los neurólogos.

La implantación de la atención farmacéutica, representa una oportunidad de colaboración entre diferentes profesionales sanitarios, que puede llevar a mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Para el manejo de los pacientes con epilepsia se establece claramente el papel del médico, y el de la enfermera, pero no el del farmacéutico que, como profesional del medicamento, puede aportar en el manejo de esta patología. Recordemos que la pieza clave del tratamiento de la epilepsia son los medicamentos anticonvulsivantes (100)(101).

Existen diversos estudios que muestran las ventajas de realizar AF en epilepsia (60)(102)(75), pero, según nuestro conocimiento, no se ha realizado un ensayo clínico que permita establecer la asociación entre la aplicación de un programa de

## **Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico**

---

AF y su efecto sobre la CVRS, la depresión, las RAMs y la adherencia en personas con epilepsia. Se hace necesario, por tanto, realizar un estudio que permita establecer el efecto de la participación del farmacéutico, a través de la AF, sobre los resultados en salud en pacientes con epilepsia, enfermedad crónica, manejada con medicamentos de estrecha ventana terapéutica y con gran impacto en la calidad de vida.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general:**

Establecer el efecto de la intervención del farmacéutico en el tratamiento de la mujer con epilepsia mediante la determinación de su calidad de vida.

### **2.2 Objetivos específicos:**

1. Determinar los efectos adversos manifestados por las pacientes y los cambios debidos a la intervención.
2. Cuantificar la depresión en estas pacientes y establecer las modificaciones durante el estudio.
3. Establecer las modificaciones en la adherencia durante la realización del estudio.
4. Realizar el monitoreo de anticonvulsivantes y evaluar su aporte en la optimización de la terapia.
5. Evaluar la calidad de vida de las pacientes antes y después de la intervención del farmacéutico.

## 3. Materiales y métodos

### 3.1 Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA), de tipo pragmático en grupos paralelos.

### 3.2 Registro del ensayo clínico

Teniendo en cuenta el tipo de estudio y la normatividad internacional, se procedió a hacer la inscripción del ensayo clínico en el *Current Controlled Trials*, antes de dar inicio al ingreso de pacientes al estudio. Se le asignó el registro: ISRCTN46864306 DOI: 10.1186/ISRCTN46864306.

### 3.3 Ámbito del estudio

El reclutamiento de pacientes se inició el 16 de junio de 2010 y finalizó el 10 de marzo de 2012. La última entrevista de seguimiento farmacoterapéutico y aplicación de cuestionarios se realizó el 27 de septiembre de 2012.

El estudio se llevó a cabo en la Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, sede Bogotá (LICCE), institución sin ánimo de lucro, especializada en el manejo de pacientes ambulatorios y considerada centro de referencia para el manejo de esta patología en Colombia. Anualmente, más de mil pacientes consultan a la LICCE por epilepsia, ya sea remitidos por su servicio de salud o en forma independiente.

Antes de la realización del estudio se implementó un consultorio de atención farmacéutica en la LICCE y se elaboró una Guía para seguimiento farmacoterapéutico en mujeres con epilepsia.

### **3.4 Población**

La población la constituyeron las pacientes con epilepsia que asistieron a la LICCE durante el período de ejecución del estudio.

#### **3.4.1 Criterios de inclusión**

- Ser mujer, mayor de 18 años.
- Diagnóstico de epilepsia por más de un año.
- Recibir tratamiento con anticonvulsivantes.
- Haber tenido mínimo una crisis en los tres últimos años.
- Tener capacidad para cumplir con las indicaciones del estudio.
- Firmar el consentimiento informado.

#### **3.4.2 Criterios de exclusión**

- Enfermedades psiquiátricas o neurológicas, diagnosticadas por especialista, que le impidieran tener un juicio sobre su calidad de vida.
- Déficit físico (Ej. hemiplejía) o mental (Ej. retardo mental), que le impidiera responder cuestionarios(103)(104).
- Historia de abuso de drogas o de alcohol(105).
- Haber participado con anterioridad en el programa de seguimiento farmacoterapéutico de la institución

#### **3.4.3 Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó por el método de “comparación de medias independientes” para el desenlace principal, calidad de vida.

La desviación estándar se tomó del estudio de Shaafi (106), subgrupo de pacientes con politerapia, debido a que en el estudio preliminar realizado en la LICCE se encontró que el 80% de las pacientes tenían esta condición(73).

Para establecer la diferencia de medias esperada no se dispuso de datos de ensayos clínicos similares, sólo se encontró un estudio transversal antes-después en el que se realizaba AF a pacientes en tratamiento con fenitoína, en donde al evaluar después de seis meses de intervención, encontraron un incremento de 2,3 puntos (75); tomando como base este estudio se definió un valor esperado de incremento de 5,0 puntos y se procedió al cálculo, con los siguientes términos:

- Desviación estándar Población A: 12.000
- Desviación estándar Población B: 12.000
- Diferencia de medias esperada: 5.000
- Razón entre muestras (B/A): 1.000
- Nivel de confianza (error  $\alpha$ ): 95%
- Potencia (error  $\beta$ ): 80%.

De esta manera el tamaño de muestra establecido fue de 91 pacientes para cada brazo.

Se utilizó el programa Epidat 3.1 para realizar el cálculo del tamaño de muestra.

#### **3.4.4 Aleatorización**

La secuencia de asignación aleatoria se generó mediante papeletas extraídas de una urna por un farmacéutico independiente, antes de iniciar el reclutamiento, sin que la investigadora principal ni la coordinadora conocieran la secuencia. La razón de asignación fue de 1:1 para los dos grupos.

Se realizó la prueba de rachas para aleatorización con el fin de verificar si las unidades experimentales fueron asignadas de manera aleatoria a los dos grupos. El resultado ( $Z = -0$  to 297, valor  $p=0.7662$ ) mostró que no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis de aleatoriedad completa en el orden de asignación de las pacientes.

### **3.4.5 Ocultamiento**

El ocultamiento se efectuó colocando las papeletas en sobres individuales, opacos, sellados, numerados secuencialmente, que fueron manejados exclusivamente por la coordinadora del estudio. Una copia de seguridad fue guardada por uno de los directores de la tesis.

### **3.4.6 Implementación**

Las pacientes fueron invitadas a participar a través de avisos fijados en la institución y por llamada telefónica a aquéllas que cumplieran criterios de inclusión-exclusión, según la información contenida en la historia clínica. Se revisaron, semanalmente, las programaciones de citas y las historias clínicas de las MCE que asistían a la LICCE, para detectar las posibles candidatas a participar en el estudio, en el período comprendido entre junio de 2010 y marzo de 2012, momento en que se completó el tamaño de muestra.

El reclutamiento de las pacientes lo realizó la farmacéutica encargada del programa, una vez verificados los criterios de inclusión-exclusión y la firma del consentimiento informado. Inmediatamente después del ingreso de la paciente- al estudio- la coordinadora procedía a abrir el sobre numerado secuencialmente para establecer el grupo al cual ésta ingresaba y registrarlo.

A las pacientes no se les dio dinero por su participación en el estudio, pero se les retribuyó con ayudas para mejorar el tratamiento como pastilleros, relojes con alarma, tapa ojos, tapa oídos, elaboración del “Registro de toma de medicamentos”, folletos informativos y la realización del monitoreo de anticonvulsivantes, sin ningún costo para ellas.

### **3.4.7 Enmascaramiento**

Aunque el estudio no fue ciego a las pacientes, se procedió explicándoles que “debido al gran número de pacientes, no podían ser atendidas todas al mismo tiempo y por esto el estudio se llevaba a cabo en dos etapas, cuya secuencia se

decidía al azar, de manera que podían iniciar inmediatamente el proceso de AF, o hacerlo a los seis meses, después de la segunda consulta". De esta forma se buscó evitar el efecto de conocer el grupo de asignación y a la vez se les retribuyó a las pacientes del GC, por su participación en el estudio, realizándoles el programa de AF después de contestar los cuestionarios por segunda vez.

El estudio fue ciego para los neurólogos. Ellos fueron informados de la realización del ECCA en la institución, pero no sabían qué pacientes estaban participando en el estudio, y adicionalmente, en el consultorio farmacéutico también se atendían pacientes de la LICCE que no estaban incluidas en el ECCA. Debido al diseño del estudio la investigadora principal no fue cegada a la asignación de las pacientes.

### **3.5 Intervención**

A las pacientes asignadas al grupo intervención se les aplicó un programa de atención farmacéutica compuesto por cinco partes.

La intervención fue realizada por una Farmacéutica con experiencia en atención farmacéutica y en el manejo de pacientes con epilepsia.

#### **3.5.1 Seguimiento farmacoterapéutico**

Se realizó el SFT según el método Dáder, por un período de seis meses, con el fin de detectar las necesidades de intervención y diseñar el plan de actuación para cada paciente (56).

El seguimiento se desarrolló en siete etapas:

- **Oferta del servicio:** Se realizó vía telefónica, en la mayoría de los casos, explicándole a la paciente el servicio de AF que se había implantado en la LICCE y el tipo de atención que podría recibir, si aceptaba participar en el estudio. Una vez la paciente aceptaba ingresar al ECCA se le asignaba una cita y se le solicitaba traer todos los medicamentos que tuviera en su casa junto con los resultados de las analíticas y los informes médicos.

- Primera entrevista: se recopiló la información de problemas de salud, uso de medicamentos, hábitos y estilos de vida, utilizando un formato adaptado del Método Dáder, de la Universidad de Granada (Anexo 2). Al finalizar la entrevista se aplicaron los cuestionarios QOLIE-31, Liverpool AEP, CES-D, Test de Haynes-Sackett y Test de Morisky-Green para evaluar calidad de vida, RAMs, depresión y adherencia respectivamente. Esta secuencia de aplicación de los cuestionarios se conservó durante todo el estudio.
- Estado de situación: la información de la primera entrevista se complementó con la de la historia clínica para elaborar el perfil farmacoterapéutico de la paciente, recopilando la información de todos los tratamientos que estaba tomando en ese momento, no solo el de la epilepsia.
- Fase de estudio: se realizó la revisión de información para cada uno de los problemas de salud, parámetros biológicos y medicamentos, que se registraron en el estado de situación.
- Fase de evaluación: mediante el análisis de la información, se buscó establecer relaciones entre los problemas de salud y los medicamentos, para identificar los PRM y los RNM, y establecer las necesidades de intervención del farmacéutico, con el objetivo de diseñar el plan de actuación.
- Fase de intervención: se acordó con las pacientes la implementación del plan de actuación, para realizar las acciones tendientes a solucionar y prevenir los RNM identificados en el proceso.
- Entrevistas sucesivas: se realizaron mensual o bimensualmente para dar continuidad al proceso, haciéndole seguimiento al plan de actuación según las condiciones de cada paciente; en caso necesario se realizaron telefónicamente.

Se programó una entrevista a los seis meses de iniciado el SFT con el fin de aplicar por segunda vez los cuestionarios de evaluación del programa de AF.

### **3.5.2 Educación para la salud**

Durante las entrevistas de SFT se hizo énfasis en educación en las diferentes patologías que presentaba la paciente, en el uso correcto de sus medicamentos, en los diferentes hábitos de vida y en el manejo de los efectos adversos. Se les envió una guía completa para pacientes con epilepsia, por correo electrónico, con el fin de ir discutiendo en las entrevistas sucesivas(107).

Para reforzar la información verbal se entregaron folletos específicos según las necesidades de cada paciente:

- Qué hacer ante un ataque de epilepsia
- Consejos para mejorar el sueño
- Manejo del estreñimiento
- Menopausia y salud ósea
- Manejo del estrés
- Efectos de la epilepsia sobre el aprendizaje y la memoria
- Manejo de la respiración
- Listado de alimentos ricos en calcio
- Cuaderno de ejercicios para la memoria.

Se estructuró un programa de conferencias que fueron dictadas un sábado al mes en sesiones grupales de educación, los temas abordados fueron:

- Epilepsia en la mujer
- Calidad de vida y epilepsia
- Tratamiento farmacológico y no farmacológico en epilepsia

- Fertilidad y anticoncepción
- Embarazo y parto
- Higiene del sueño
- Lactancia y cuidados en el hogar
- Menopausia y salud ósea
- Cómo mejorar la memoria.

Estas conferencias se diseñaron específicamente para MCE y fueron dictadas por la investigadora principal, dando espacio para la realización de preguntas por parte de las pacientes o sus familiares y buscando la resolución de dudas. Al inicio de la conferencia se les entregaba el impreso de la presentación con lugar para la toma de notas, ver Anexo 3.

Las fechas de las conferencias se programaron con seis meses de anticipación y a las pacientes se les enviaba un mensaje recordatorio, vía correo electrónico o telefónicamente, días antes de cada conferencia.

Tanto en las conferencias, como en las entrevistas de SFT se les recalcó la importancia de los hábitos de vida: siete horas de sueño continuo, manejo del estrés, bajo consumo de alcohol, bajo consumo de café y de otros estimulantes del sistema nervioso central. Se les entregaron tapa-ojos y tapa-oidos para manejar la higiene del sueño.

### **3.5.3 Monitoreo de anticonvulsivantes**

Al iniciar el proceso del SFT se evaluó si las pacientes del grupo intervención cumplían con algún criterio de inclusión para la realización del monitoreo de anticonvulsivantes, de acuerdo con los lineamientos de la Liga Internacional Contra la epilepsia(31). En caso de encontrar algún criterio de inclusión, se les entregaba orden para la toma del nivel y se les explicaba el objetivo de la realización del monitoreo, dándoles instrucciones específicas para la correcta toma de la muestra de sangre.

El día en que las pacientes asistían a la determinación de los niveles plasmáticos debían registrar la hora de la toma de la última dosis del anticonvulsivante y la hora exacta de la toma de la muestra de sangre, para así poder realizar los cálculos de las concentraciones plasmáticas, en pico y en valle, a partir de los resultados reportados por el laboratorio clínico.

Se realizó la respectiva interpretación farmacocinética de los resultados y se hicieron recomendaciones al médico tratante para la modificación de la terapia, en los casos en que se consideró necesario.

### **3.5.4 Promoción de la adherencia al tratamiento**

A las pacientes se les explicó el efecto de los anticonvulsivantes en el control de la epilepsia durante las diferentes entrevistas, enfatizando en la importancia de tomarlos siempre a la misma hora y tratando de ayudarles en el ajuste entre sus rutinas diarias y la toma de los medicamentos. Adicionalmente se les preguntaba por sus dudas en relación a los medicamentos y las patologías y se les proporcionaba la información necesaria.

Se elaboró el registro de toma de medicamentos para las pacientes que tomaban más de tres medicamentos (Anexo 1), con el fin de aclarar los horarios y las condiciones de toma de cada uno de ellos, buscando disminuir la falta de adherencia involuntaria.

A todas las pacientes se les entregaron ayudas para optimizar la adherencia tales como: los pastilleros, dándoles las instrucciones de llenado y haciéndoles la demostración de su uso; Registro de toma de los medicamentos con imán para colocar en un lugar visible (nevera); se les obsequió un reloj con alarma a las pacientes que manifestaban dificultad para recordar la hora de la toma, con la instrucción de no apagar la alarma hasta no haber tomado el medicamento.

A las pacientes se les explicó la importancia del tratamiento no farmacológico y la forma como les afectaba cada uno de los hábitos de vida en el control de las

crisis; posteriormente, se les resolvían las dudas y se les asesoraba en los cambios que debían implementar en sus rutinas para optimizar el tratamiento no farmacológico. Se les entregaron ayudas tipo tapa-ojos, tapa-oidos y folletos informativos para reforzar el manejo de los hábitos y estilos de vida.

### **3.5.5 Control de crisis y desencadenantes**

Al finalizar la primera entrevista se les entregó un diario de crisis (calendario) con las instrucciones para su diligenciamiento con el fin de registrar la frecuencia de las crisis y establecer si existían factores desencadenantes como: menstruación (epilepsia catamenial), trasnocho, estrés, infecciones, fiebre, uso de otros medicamentos que se pudieran detectar y aportar con esto información para el manejo de la epilepsia (Anexo 4).

En el diario de crisis se incluyó la siguiente información, relacionada con el programa (Anexo de contraportadas):

- Número del teléfono móvil de la investigadora principal, para que se comunicaran en caso de ser necesario.
- Fecha y tema de cada una de las conferencias del programa de educación, realizado en las instalaciones de la LICCE.
- Fecha y hora de las citas que se les iban programando en el consultorio de atención farmacéutica.

Las pacientes debían traer el diario de crisis a todas las entrevistas y entregarlo al finalizar el estudio para ser remplazado por uno nuevo.

## **3.6 Grupo control**

Las pacientes del GC recibieron el tratamiento habitual en la institución. Se les realizó la primera entrevista según el método Dáder para establecer las condiciones basales y se les entregó el diario de crisis con instrucciones para

llenarlo durante seis meses y traerlo para la segunda aplicación de los cuestionarios.

Todas las dudas de las pacientes se aclararon y se les obsequió el folleto “Qué hacer ante un ataque de epilepsia” (Anexo 5) con la respectiva explicación.

Después de la segunda aplicación de los cuestionarios, al finalizar su participación en el estudio, se les asignó la cita para comenzar en el programa de atención farmacéutica.

### **3.7 Variables del estudio**

Se aplicaron cuestionarios en la primera entrevista y a los seis meses de ésta, con el fin de establecer el cambio en cada una de las variables. Una vez contestados los cuestionarios, la farmacéutica los revisaba y en caso de encontrar respuestas sin contestar, le solicitaba a la paciente que las completara. Todas las entrevistas fueron realizadas por la investigadora principal.

#### **3.7.1 Variable principal**

**Calidad de vida:** variable continua, con valores de 0 a 100 puntos, donde a mayor puntuación se asocia mejor calidad de vida (108)(109)(110).

En el diseño del ECCA se estableció como variable principal el desenlace humanístico, calidad de vida, entendida como “la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de su cultura y del sistema de valores en el que vive, en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones”(77).

Se utilizó el cuestionario auto aplicado: the *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31* (QOLIE-31), traducido y validado al español versión España, por ser el más similar a la terminología usada en Colombia. Éste cuestionario es el más utilizado a nivel mundial y permite cuantificar las experiencias del paciente mediante la evaluación de siete áreas:

- Sensaciones de energía o fatiga
- Bienestar emocional
- Funcionamiento social
- Funcionamiento cognoscitivo
- Efecto de la medicación
- Preocupación por las crisis
- Valoración global de la calidad de vida

El QOLIE-31 utiliza preguntas con escala tipo Likert, que permite obtener valores entre 0 y 100 puntos para cada una de ellas, dependiendo del tipo de pregunta (Anexo 6 Cuestionario QOLIE-31).

La instrucción general del cuestionario especifica: “Este cuestionario le pregunta por su salud y sus actividades diarias. Conteste a todas las preguntas rodeando con un círculo el número de respuesta adecuado (1,2,3...). Si no está seguro de qué respuesta contestar, elija la respuesta que crea más apropiada y escriba un comentario o explicación al margen izquierdo”.

Las preguntas son del tipo: “Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia... (Rodee con un círculo un solo número) ¿Se sintió llena de vitalidad? Siempre (1), Casi siempre (2), Muchas veces (3), Algunas veces (4), Sólo alguna vez (5), Nunca (6)”.

Para la valoración general de la calidad de vida se incluyen dos preguntas de tipo escala visual análoga, al inicio y al final del cuestionario.

En la cuantificación global se le asigna una ponderación a cada uno de los siete componentes, por lo cual se debe hacer un manejo específico de los puntajes de cada pregunta para llegar al valor total (109).

Tabla 7. Valores asignados por componente del QOLIE-31.

Componente QOLIE-31	Peso ponderado
Energía / Fatiga	0.12
Bienestar emocional	0.15
Funcionamiento social	0.21
Funcionamiento cognitivo	0.27
Efectos de los medicamentos	0.03
Preocupación por las crisis	0.08
Calidad de vida en general	0.14

QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

Para la aplicación del cuestionario se verificó que la paciente no hubiera tenido una crisis focal simple o compleja en las últimas 4 horas, o una crisis generalizada tónico-clónica en las últimas 48 horas.

### 3.7.2 Variables secundarias

**Reacciones adversas:** variable continua, toma valores entre 19 y 76 puntos donde a mayor valor se asocian mayores efectos adversos.

Definición: Reacción nociva y no deseada que se presenta después de la administración de un medicamento, en dosis utilizadas normalmente en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de cualquier función fisiológica.

Las RAMs se determinaron con el cuestionario autoaplicado *Liverpool Adverse Events Profile* (AEP), traducido y validado al español (Anexo7). Éste cuestionario de 19 preguntas fue diseñado específicamente para establecer la frecuencia de los efectos adversos de los anticonvulsivantes y tiene la ventaja de ser corto y fácil de completar(111)(112).

El cuestionario AEP tabula cada pregunta con valores de 1 a 4 puntos, solicitando a la paciente que seleccione un número con el siguiente enunciado:

“Lea las frases que describen lo que pudo haber sentido o presentado. Por favor marque el número que representa con qué frecuencia se ha sentido de esta manera durante el mes pasado.”

Nunca: valor 1

Raramente: valor 2

A veces: valor 3

Siempre o a menudo: valor 4

De esta manera el resultado de la media de cada pregunta puede tener un valor entre 1,0 y 4,0 en donde a mayor valor, mayor manifestación de ese tipo de RAMs.

En el estudio realizado por Guillian *et al*, se estableció que los puntajes totales menores a 45 se asocian con baja toxicidad y valores iguales o mayores a 45 se relacionan con alta toxicidad (113).

**Depresión:**variable continua, valores de 0 a 60 puntos.

Definición: trastorno del estado del ánimo, caracterizado por disminución de la autoestima, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración, entre otros síntomas.

Se evaluó utilizando el cuestionario autocomunicado del *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*(114), traducido al español y validado en Colombia (115)(Anexo 8). En nuestro estudio se seleccionó el CES-D debido a que es uno de los cuestionarios más empleados para población no psiquiátrica y a que puede ser aplicado por cualquier tipo de profesional, lo cual nos daba la posibilidad de utilizarlo en el consultorio farmacéutico. No obstante este cuestionario no permite establecer un diagnóstico sino supone que pacientes con puntajes iguales o superiores a 20 tienen una alta probabilidad de tener depresión.

En el CES-Dse cuantifican las respuestas de manera que a mayor puntaje se asocia una mayor depresión(116). En la validación para Colombia se estableció un valor de 20 como punto de corte; con puntajes iguales o superiores a este valor se considera que el paciente presenta síntomas depresivos de importancia clínica(115).

El cuestionario CES-D tabula cada pregunta con valores de 0 a 3, solicitando a la paciente que seleccione un número con el siguiente enunciado (Anexo8):

“Lea las frases que describen cómo pudo haberse sentido o comportado. Por favor marque el número que representa con qué frecuencia se ha sentido de esta manera durante la semana pasada:

- ❖ Raramente o ninguna vez (Menos de un día): valor cero
- ❖ Alguna o pocas veces (1-2 días): valor 1
- ❖ Ocasionalmente o una buena parte del tiempo (3-4 días): valor 2
- ❖ La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días): valor 3”

De esta manera el resultado de la media de cada pregunta podía tener un valor entre 0 y 3 puntos. La cuantificación del cuestionario se realizó según los parámetros establecidos por los diseñadores de este instrumento, contemplando el tipo de pregunta, pues en algunas la valoración es inversa (114).

**Adherencia:** variable categórica, sí/no.

Definición: grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria(62).

Después de completar los cuestionarios anteriores la farmacéutica les aplicó el Test de Haynes-Sackett, y el Test de Morisky-Green para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico(117)(118).

▪ **Test de Haynes-Sackett o cumplimiento autocomunicado**

La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los medicamentos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos? Sí\_\_\_/No\_\_\_

Si la respuesta era afirmativa se solicitaba al paciente el número medio de comprimidos olvidados.

¿Cuántas veces olvidó tomarlos en la última semana? \_\_\_de\_\_\_ prescritos = \_\_\_%.

Se consideró adherente aquella paciente que declaró haber tomado una cantidad de comprimidos superior al 80% e inferior al 110% de los prescritos.

▪ **Test de Morisky-Green**

1. ¿Olvida alguna vez tomar el (los) medicamento(s)? Sí\_\_\_/ No\_\_\_

2. ¿Toma el (los) medicamento(s) a las horas indicadas? Sí\_\_\_/ No\_\_\_

3. ¿Cuando se encuentra bien, deja de tomar el (los) medicamento(s)? Sí\_\_\_/ No\_\_\_

4. ¿Si alguna vez se encuentra mal, deja usted de tomarlo(s)? Sí\_\_\_/ No\_\_\_

Se consideró adherente cuando la paciente respondía correctamente a las cuatro preguntas (No; Si; No; No). En caso contrario, se consideró no adherente.

Para establecer que la paciente era adherente al tratamiento se requería que al aplicar los dos test saliera adherente en ambos.

**Frecuencia de crisis:** variable categórica.

La frecuencia de las crisis es una variable clínica que permite evaluar la efectividad del tratamiento. Se utilizó la escala tomada del estudio de Cramer y colaboradores, que las clasifica en siete categorías, y se le adicionó la categoría

de haber presentado una en los últimos tres años, llevando al siguiente formato (119).

- ¿Con qué frecuencia ha presentado crisis últimamente? Escoja sólo una de las siguientes opciones:
  - \*Una en los últimos tres años
  - \* Una en el último año
  - \* Una cada 6 meses
  - \* Una cada 3 meses
  - \* Una al mes
  - \* Una a la semana
  - \* Más de una a la semana, pero menos de una al día
  - \* Diariamente

La información sobre la frecuencia de las crisis fue llenada directamente por la paciente, dentro de los formatos que se le entregaron para ser autodiligenciados durante la primera entrevista y al finalizar los seis meses.

### **3.7.3 Variables destinadas a describir las características generales de la muestra del estudio**

En el formato utilizado para realizar la primera entrevista, adaptado del Método Dáder (56) ver Anexo 2, se incluyeron variables de tipo demográfico:

**Edad:** variable continua, expresada en años.

Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente.

**Ocupación:** variable categórica.

Definición: Actividad o trabajo en el que se desempeña el individuo.

- Trabajo remunerado

- Ama de casa
- Estudiante
- Pensionada
- Desempleada

**Estado civil:** variable categórica.

Definición: condición de una persona en función de sí tiene o no pareja y su situación legal al respecto.

- Sin pareja
- Casada o unión libre

**Niveleducativo:** variable categórica.

Definición: educación académica que ha completado y adquirido una persona.

- Educación primaria o inferior
- Bachillerato (secundaria)
- Universitaria

**Nivel socioeconómico:** variable categórica.

Definición: clasificación de la población con características similares determinada por la localización de la vivienda.

Se basó en los estratos en los que se pueden clasificar las viviendas en Colombia. Se dividen en seis categorías, así:

- 1. Bajo-bajo
- 2. Bajo

- 3. Medio-bajo
- 4. Medio
- 5. Medio-alto
- 6. Alto

Los estratos 1, 2 y 3 corresponden a estratos bajos que albergan a personas con menores recursos económicos y los estratos 5 y 6 corresponden a estratos altos, para personas de mayores recursos.

Adicionalmente se incluyeron las siguientes variables clínicas:

**Tipo de epilepsia:** variable categórica.

- Focal
- Generalizada
- Indefinida

**Tipo de crisis:** variable categórica.

- Parciales:
  - \*Parcial simple
  - \*Parcial compleja
  - \*Parcial secundariamente generalizada
- Generalizadas:
  - \*Ausencias
  - \*Tónico-clónicas

\*Tónicas

\*Clónicas

\*Mioclónicas

\*Atónicas

**Edad de inicio de la epilepsia:** variable continua, expresada en años.

Definición: años que tenía cuando se presentaron las primeras crisis y se diagnosticó la epilepsia.

**Número de años con epilepsia:** variable continua, expresada en años.

Definición: tiempo transcurrido desde el inicio de la epilepsia.

**Tipo de anticonvulsivante(s):** variable categórica (nominal).

Los medicamentos para el tratamiento de la epilepsia fueron reportados por la paciente y consultados en la historia clínica disponible en la LICCE.

**Número de anticonvulsivantes:** variable categórica.

- Monoterapia: un anticonvulsivante
- Politerapia: dos o más anticonvulsivantes

Se registró el número de FAC que estaba tomando la paciente al momento de la entrevista, la información fue reportada por la paciente y corroborada con la historia clínica de la LICCE.

**Número de otros medicamentos utilizados:** variable continua.

Los medicamentos para los diferentes problemas de salud fueron reportados por la paciente y consultados en la historia clínica.

**Número de comorbilidades:**variable continua.

Definición: cualquier queja observación o hecho que el paciente y/o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente(57).

Las enfermedades, diferentes a epilepsia, fueron reportadas por la paciente y consultadas en la historia clínica.

**Tipo de método anticonceptivo:**variable categórica (nominal).

Definición: mecanismos utilizados voluntariamente con el fin de evitar la concepción.

El método anticonceptivo fue informado por la paciente durante la primera entrevista y se categorizó en:

- Métodos de barrera
- Anticonceptivos orales
- Hormonas parenterales o implantes
- Dispositivo intrauterino
- Ligadura de trompas
- Vasectomía
- Ninguno

### **3.8 Obtención de la información**

La información del estudio fue recopilada en forma estructurada utilizando un formato adaptado del recomendado por el Método Dáder (Anexo 2) y los diferentes cuestionarios para cada una de las variables.

Se dispuso de la información de las historias clínicas de la LICCE, las cuales eran consultadas antes y durante la entrevista, para verificar la información, y en caso de encontrar discrepancias eran aclaradas inmediatamente con la paciente.

Los formatos y los cuestionarios se llenaron en papel; a partir de esta información los becarios del estudio generaron archivos de datos (en hoja de Excel) que fueron revisados para verificar la veracidad de los datos y posteriormente fueron procesados por el estadístico contratado para esta función.

### **3.9 Consideraciones éticas**

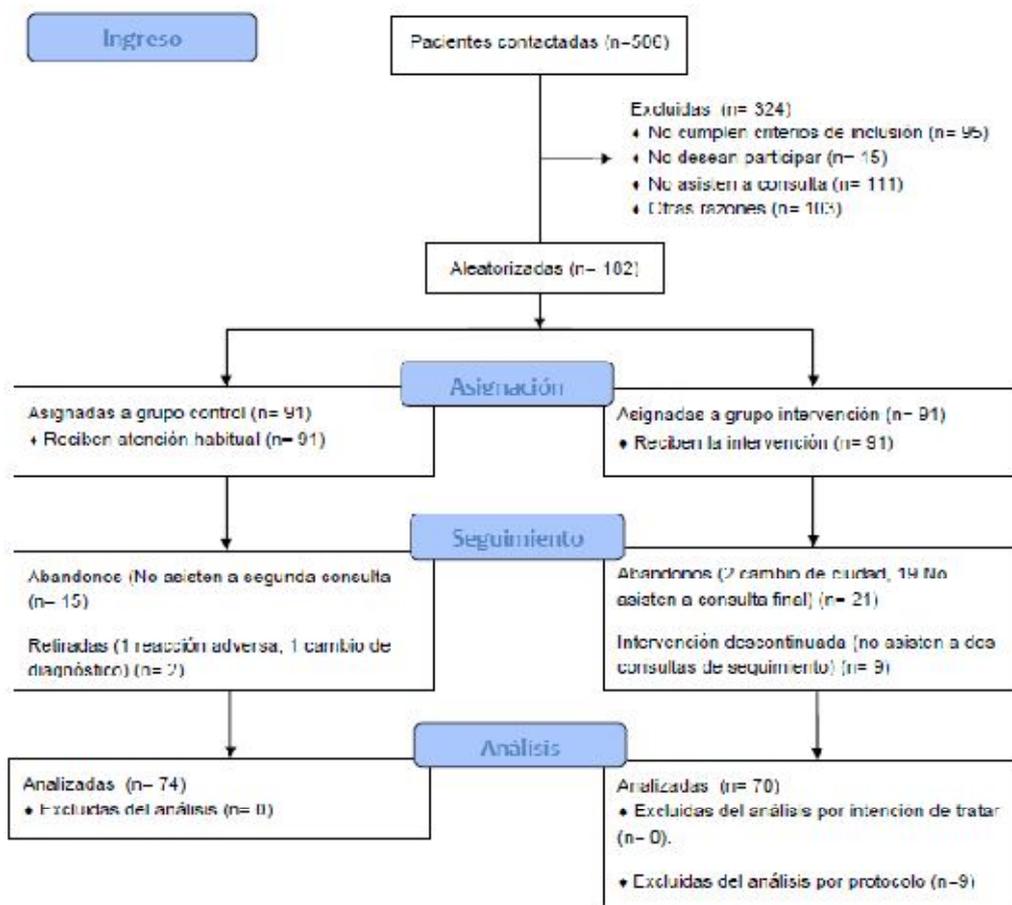
El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de ética de la LICCE el 11 de agosto de 2009 (ref: IEC-A1 Act 18 of 2009) (Anexo9). Todas las pacientes firmaron el Consentimiento informado antes de ingresar al estudio, ver Anexo 10.

Las preguntas de las pacientes del grupo control, durante la primera entrevista, fueron resueltas al igual que con el grupo intervención; adicionalmente cuando presentaban PRM o RNM que debieran ser solucionados inmediatamente, se realizaba la correspondiente intervención farmacéutica a pesar de que esto llevara a la contaminación del estudio.

### **3.10 Procedimiento del estudio**

El procedimiento general del ensayo clínico se presenta en la Figura 3-1, en forma de flujograma, según las recomendaciones de los lineamientos CONSORT para ECCA pragmáticos (120)(121).

Figura 3. Flujoograma del estudio.



### 3.11 Análisis de los datos

Para la evaluación del ECCA se realizó un análisis de casos completos, omitiendo los datos de las pacientes perdidas; se consideró inapropiado realizar análisis de datos por imputación, debido a que se necesitaba establecer el cambio ( $\Delta$ ) en la valoración de cada uno de los cuestionarios y para esto se requería tanto la aplicación inicial, como la final.

Se efectuó el análisis por intención de tratar con los datos de las pacientes que asistieron a la segunda aplicación de los cuestionarios, aunque estas pacientes no hubieran asistido a las consultas de seguimiento, o a las conferencias del programa de educación.

Se efectuó el análisis descriptivo y exploratorio para la caracterización clínica y sociodemográfica de las pacientes. Se utilizaron medidas de posición (media y percentiles) y de dispersión (desviación estándar) para describir las variables cuantitativas, y para las cualitativas o categóricas, se emplearon medidas de frecuencia (prevalencia, porcentajes).

Se comparó la distribución de los puntajes iniciales para QOLIE-31 realizando la prueba de Smirnov – Kolmogorov para la igualdad en la distribución de dos muestras. Se utilizó el test de la *t* de Student para verificar que no existieran diferencias significativas entre los grupos, al inicio del estudio.

Para cuantificar el efecto del programa de AF sobre la CVRS se compararon las medias de los puntajes en los grupos al final del estudio con una *t de student* para muestras independientes. Se analizaron las diferencias de los puntajes final e inicial, para cada grupo, aplicando una *t de student* para muestras pareadas. Se analizaron las diferencias ( $\Delta$ ) de los puntajes (QOLIE-31 final - QOLIE-31 inicial), para cada grupo, por medio de un análisis de varianza de un factor. Se verificaron los supuestos de normalidad en los residuales con el test de Shapiro –Wilk y la homogeneidad de varianzas entre grupos con el Test de Bartlett (por cumplir con el supuesto de normalidad).

Para el análisis del cuestionario para reacciones adversas AEP, se realizó un análisis de varianza para comparar los datos iniciales, entre grupos. Se categorizó y se evaluó si el puntaje era menor a 45, o, mayor o igual a 45, tanto al inicio como al final del estudio (113); posteriormente se evaluó el cambio de categoría después de la intervención realizando una prueba Chi cuadrado.

Se realizó un análisis de varianza para comparar el cambio ( $\Delta$ ) en los puntajes del AEP (antes – después) entre los grupos, verificando los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas.

El análisis del cuestionario para depresión, CES-D, se realizó mediante la aplicación de la prueba de Smirnov-Kolmogorov para verificar la igualdad en la

distribución de dos muestras y una t-student para muestras independientes. Se realizó la categorización tomando como punto de corte el valor de 20. Se evaluó el cambio de categoría después de los seis meses del estudio y se realizó una t-student para muestras independientes.

Para evaluar la adherencia se comparó el resultado de los dos test antes y después de la intervención. Se consideró adherente cuando ambos test daban resultado positivo. Se realizó el test de Chi cuadrado (muestras independientes) por ser una variable categórica.

La frecuencia de crisis se evaluó según el cambio de categoría antes y después de la intervención y se realizó una t-student para muestras independientes.

Para evaluar el aporte del monitoreo de niveles séricos se consideró el número de intervenciones realizadas y el número de intervenciones aceptadas. Los cálculos de concentración máxima y concentración mínima se realizaron con una hoja de cálculo elaborada en nuestro servicio, con las constantes de cada anticonvulsivante, utilizando el programa Excel®.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó con el programa R (versión 3.0.1) (122).

### **3.11.1 Análisis clínico**

Con el fin de interpretar los resultados del QOLIE-31 y llegar a establecer si el efecto obtenido es clínicamente significativo o beneficioso para las pacientes se evaluó el Cambio Mínimo Importante (CMI), pues la evaluación estadística de los cambios ( $\Delta$ ) de puntuación puede no reflejar si el efecto obtenido es clínicamente relevante.

Se define CMI como el “cambio en la puntuación que representa un beneficio clínicamente significativo o un empeoramiento en el estado de salud de los

pacientes” (123). En nuestro estudio se escogió un CMI de 10,7 puntos, para evaluar el efecto de la intervención sobre la CVRS medida con el QOLIE-31, debido a que este valor fue el establecido en el estudio más similar al nuestro, según los datos reportados en los estudios de Cramer, Borghs y colaboradores (124)(123). Se construyó la tabla de contingencia 2x2 para evaluar el efecto del cambio de puntaje.

**Tabla 8. Tabla de contingencia para cambio mínimo importante.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq$ 10,7	Cambio $<$ 10,7	
Grupo intervención	a	b	a+b
Grupo control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N

Para estimar la magnitud de la asociación se calculó el Riesgo Relativo (RR), el Aumento Absoluto del Riesgo (RRA) y el Número Necesario a Tratar (NNT).

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

$$RRA = \frac{c}{c+d} * 100 - \frac{a}{a+b} * 100$$

$$NNT = \left( \frac{1}{RRA} \right) * 100$$

Finalmente se realizó el cálculo del RR para el mejor y para el peor escenario según los tipos de datos mostrados en la tabla 9 y la tabla 10.

**Tabla 9. Tabla de contingencia para el mejor escenario.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq$ 10,7	Cambio $<$ 10,7	
Grupo intervención	a+ pérdidas	b	91
Grupo control	c	d+ pérdidas	91
Total	a+c+ pérdidas	b+d+ pérdidas	182

**Tabla 10. Tabla de contingencia para el peor escenario.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq$ 10,7	Cambio $<$ 10,7	
Grupo intervención	a	b+ pérdidas	91
Grupo control	c+ pérdidas	d	91
Total	a+c+ pérdidas	b+d+ pérdidas	182

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico EpiInfo versión 7.

### 3.11.2 Análisis multivariado

Se construyó un modelo de regresión lineal múltiple para estudiar los factores asociados al cambio ( $\Delta$ ) de los puntajes del cuestionario QOLIE-31, después de la aplicación del programa de AF.

Para cada paciente fueron calculadas las diferencias entre el puntaje del QOLIE-31 total obtenido al final del estudio, respecto del registrado al inicio. El mismo proceso se llevó a cabo para cada uno de los siete componentes: Sensaciones de energía o fatiga, Bienestar emocional, Funcionamiento social, Funcionamiento cognoscitivo, Efecto de la medicación, Preocupación por las crisis, Calidad de vida en general.

Las ocho variables obtenidas fueron consideradas como variables explicadas en igual número de modelos de regresión estimados. Las variables explicativas consideradas en cada caso corresponden al efecto del tratamiento aplicado, las características socio – demográficas (edad, estado civil, años de estudio, nivel socioeconómico, ocupación), las condiciones clínicas (años con epilepsia, frecuencia de las crisis, tipo de epilepsia, número de anticonvulsivantes, número de comorbilidades, número de medicamentos adicionales, horas de sueño), el efecto de la adherencia al tratamiento (al inicio y al final), la diferencia de los puntajes del cuestionario AEP para RAMs y la diferencia de los puntajes del cuestionario CES-D para depresión.

Se calculó la significancia estadística del coeficiente de correlación lineal de Pearson entre cada variable independiente de naturaleza cuantitativa y cada una de las variables respuesta. Posteriormente se estimaron modelos de regresión lineal múltiple por el método de los mínimos cuadrados ordinarios incluyendo todos los regresores considerados y, por medio de procedimientos de selección automática de variables (paso a paso, atrás/adelante) fueron escogidos los mejores subconjuntos de variables explicativas para variable explicada. Finalmente, se validaron los supuestos de normalidad y homocedasticidad en el término del error de cada modelo, usando las pruebas de Shapiro – Wilk y de Breush – Pagan respectivamente.

## 4. Resultados

La participación en el estudio se le ofertó a 506 pacientes, siendo excluidas 324 (ver Figura 3); dentro de las otras razones para no participar se encontraron: 53 pacientes manifestaron no tener tiempo para asistir a las entrevistas, 34 vivían fuera de la ciudad y 16 no podían salir a la calle solas.

Se programó una cita para realizar la primera entrevista a todas las pacientes que manifestaron su deseo de ingresar al estudio; 111 de ellas no asistieron a la cita a pesar de que se reprogramaron según su disponibilidad de tiempo. Al estudio ingresaron 182 pacientes para completar el tamaño de muestra calculado.

El estudio lo finalizaron 144 (79,1%) pacientes, 70 en el grupo intervención y 74 en el grupo control. Una paciente del GC presentó sospecha de reacción adversa a medicamentos, con diagnóstico de mononeuritis múltiple y lupus, que requirió hospitalización, por lo que se le inició la aplicación del programa de AF pues no se podía esperar seis meses para hacer la intervención farmacéutica.

El número de pacientes perdidas fue similar en ambos grupos, las razones de las pérdidas estuvieron relacionadas con dificultades para pedir permisos en el trabajo y con problemas económicos y familiares, que no les permitían asistir a las entrevistas, a los exámenes de laboratorio y a las conferencias del programa de educación.

La primera entrevista junto con la aplicación de los cuestionarios y la resolución de las dudas de las pacientes tuvo una duración promedio de una hora, lo cual pudo ser un factor inductor de pérdidas, dada la falta de disponibilidad de tiempo manifestada por las pacientes.

El diario de crisis fue devuelto por 54 (37.5%) de las pacientes, al finalizar el estudio.

La asistencia de las pacientes a las conferencias del programa de educación fluctuó entre el 28% y el 3%.

## 4.1 Población del estudio

Para la elaboración de las tablas de resultados se incluyó la información del grupo inicial correspondiente a las 182 pacientes que asistieron a la primera entrevista y para los grupos intervención y control se tabuló la información de las 70 y 74 pacientes que finalizaron el estudio, respectivamente. En los casos en que se incluyó información de un número diferente de pacientes (datos perdidos, condiciones especiales) se realiza la respectiva aclaración en cada tabla.

### 4.1.1 Características sociodemográficas

**Tabla 11. Características sociodemográficas de las pacientes del estudio**

Característica	Grupo inicial n=182	Grupo intervención n=70	Grupo control n=74	Valor p
Edad Promedio en años (DE)	34.2 (13.3)	34.7 (12.53)	36.2 (14.29)	0,5163
Rango de edad en años	18 a 75	18 a 75	18 a 67	
Estado civil - n (%)				0,3069
Sin pareja	123 (67.6)	45 (64.3)	50 (67.6)	
Casada o unión libre	59 (32.4)	25 (35.7)	24 (32.4)	
Nivel educativo - n (%)				0,438
Primaria o inferior	32 (17.6)	10 (14.3)	17 (23.0)	
Bachillerato	110 (60.4)	43 (61.4)	40 (54.1)	
Universitaria	40 (22.0)	17 (24.3)	17 (23.0)	
Ocupación - n (%)				0,6952
Trabajo remunerado	78 (42.9)	31 (44.3)	32 (42.3)	
Ama de casa	33 (18.1)	11 (15.7)	15 (20.3)	
Estudiante	40 (23.0)	17 (24.3)	13 (17.6)	
Pensionada	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	
Desempleada	29 (15.9)	10 (14.3)	13 (17.6)	
Nivel socioeconómico n=165 - n (%)				0,5485
Bajo	148 (89.7)	59 (89.4)	60 (89.6)	
Medio	13 (7.9)	6 (9.1)	4 (6.0)	
Alto	4 (2.4)	1 (1.5)	3 (4.5)	

DE= Desviación estándar

El promedio de los años de estudio de las pacientes fue de 12.1 años.

Las pacientes que ingresaron al estudio, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características sociodemográficas entre grupo intervención y grupo control, como lo muestran los valores p obtenidos en la tabla 11.

#### 4.1.2 Características clínicas

**Tabla 12. Características clínicas.**

Característica	Grupo inicial n=182	Grupo intervención n=70	Grupo Control n=74	Valor p
Comorbilidades - n (%)				0,7105
Ninguna	51 (28.0)	19 (27.1)	26 (35.1)	
Una	64 (35.2)	26 (37,1)	22 (29.7)	
Dos	46 (25.3)	18 (25.7)	18 (24.3)	
Tres o mas	21 (11.5)	7 10.0)	8 (10.8)	
Duración de la epilepsia en años (DE)	16,8 (12.7)	17,9 (12.5)	17,2 (13.6)	0,7587
Edad de inicio en años (DE)	17,4 (12.5)	16,8 (11.8)	19,0 (14.2)	0,3386
Tipo de epilepsia - n (%)				0,8352
Focal	95 (52.2)	38 (54.3)	39 (52.7)	
Generalizada	79 (43.4)	29 (41.4)	33 (44.6)	
Indefinida	8 (4.4)	3 (4.3)	2 (2.7)	

DE= Desviación estándar

Se encontró que la mayoría de las pacientes (72%) tenía alguna comorbilidad.

**Tabla 13. Tipo de crisis epiléptica.**

Tipo de crisis	Grupo inicial	Grupo intervención	Grupo Control
Parcial simple	10	3	6
Parcial compleja	10	3	5
Parcial secundariamente generalizada	33	12	13
Ausencias	38	17	12
Tónico clónica generalizada	93	40	36
Tónica	2	1	1
Clónica	0	0	0
Mioclónica	36	11	15
Atónica	9	2	3

Un paciente puede presentar varios tipos de crisis

En cuanto a las características clínicas de las pacientes del estudio encontramos que el comportamiento fue muy similar entre los dos grupos, sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.1.3 Método anticonceptivo

Para la evaluación del método anticonceptivo se analizó la información de 154 pacientes en edad fértil, estableciendo como límite los 49 años de edad.

**Tabla 14. Clasificación según método anticonceptivo utilizado.**

Método anticonceptivo	Grupo total n=141	Grupo intervención n=72	Grupo control n=69
Ninguno - n (%)	74 (52,5)	34 (47,2)	40 (58,0)
Ligadura de trompas	24 (17,0)	14 (19,4)	10 (14,5)
Métodos de barrera	18 (12,8)	9 (12,5)	9 (13,0)
Dispositivo intrauterino	12 (8,5)	8 (11,1)	4 (5,8)
Hormonas parenterales o Implantes	6 (4,3)	2 (2,8)	4 (5,8)
Anticonceptivos orales	6 (4,3)	4 (5,6)	2 (2,9)
Vasectomía	1 (0,7)	1 (1,4)	0

La información sobre el método anticonceptivo mostró que más de la mitad de las pacientes en edad fértil, no utilizaban ningún método anticonceptivo.

El método anticonceptivo más empleado, en esta muestra poblacional, fue la ligadura de trompas, que es prácticamente irreversible.

#### 4.1.4 Tratamiento farmacológico

Como se puede observar en la tabla 15, el anticonvulsivante más utilizado en la población del estudio fue el ácido valpróico que es el de más amplio espectro.

**Tabla 15. Anticonvulsivantes utilizados por las pacientes del estudio.**

<b>Anticonvulsivante</b>	<b>Grupo inicial n=182</b>	<b>Grupo intervención n=70</b>	<b>Grupo control n=74</b>
Ácido valpróico	85	34	32
Carbamazepina	43	16	17
Levetiracetam	21	8	11
Lamotrigina	20	5	10
Clobazam	16	6	6
Fenitoína	14	5	7
Fenobarbital	13	8	4
Clonazepam	12	3	5
Oxcarbazepina	11	4	5
Topiramato	10	3	4
Lacosamida	2	2	0
Gabapentín	2	0	1
Primidona	1	0	1
Acetazolamida	1	0	1
Pregabalina	1	0	1

Una paciente puede tomar varios anticonvulsivantes

Llama la atención que el tercer anticonvulsivante más utilizado fuera el levetiracetam que es un fármaco de segunda generación, alto costo, y que no estaba incluido en el listado de medicamentos que las entidades de salud estaban obligadas a proveer a sus pacientes en Colombia.

En la tabla 16 se puede observar que la mayoría de las pacientes estaba manejada con monoterapia que es lo más recomendado para el tratamiento de la epilepsia (32)(34), y solo un pequeño porcentaje se encontraba en manejo con tres anticonvulsivantes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento farmacológico.

**Tabla 16. Medicamentos utilizados por paciente.**

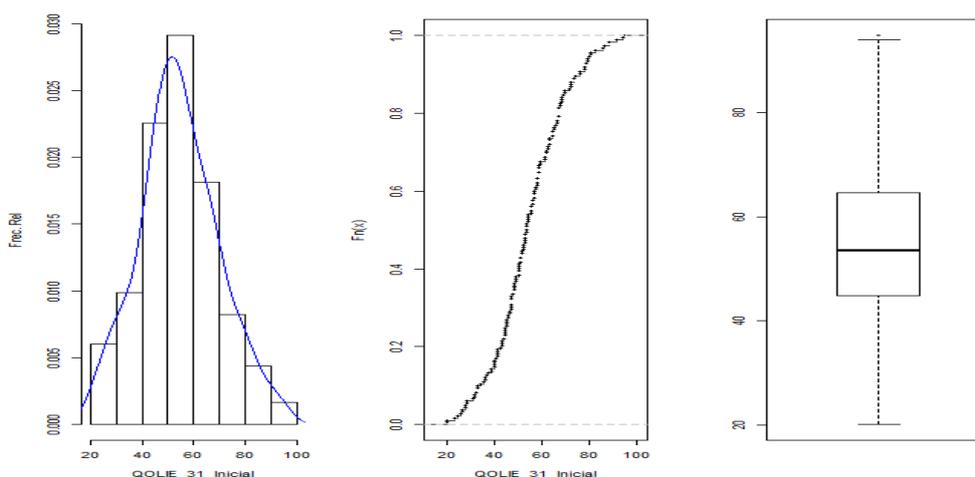
Tratamiento farmacológico	Grupo inicial n=182	Grupo intervención n=70	Grupo control n=74	Valor p
Anticonvulsivantes n (%)				0,1932
Uno	116 (63.7)	48 (68.6)	43 (58.1)	
Dos	61 (33.5)	20 (28.6)	29 (39.2)	
Tres	5 (2.8)	2 (2.9)	2 (2.7)	
Otros medicamentos n (%)				0,3078
Ninguno	102 (56.0)	38 (54.3)	48 (64.9)	
Uno	41 (22.5)	18 (25.7)	12 (16.2)	
Dos	16 (8.8)	4 (5.7)	7 (9.5)	
Tres o mas	23 (12.6)	10 (14.3)	7 (9.5)	

Las características clínicas y farmacológicas del GI y del GC no difieren de las del grupo inicial, como puede observarse en las tablas 11 a 15.

## 4.2 Resultados de calidad de vida: desenlace principal

Se realizó el análisis descriptivo y exploratorio del desarrollo del modelo para comparar los puntajes obtenidos con la aplicación del cuestionario QOLIE-31 antes y después de los seis meses del estudio.

**Figura 4. Gráficos descriptivos de los puntajes QOLIE-31 al inicio del estudio.**



QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

**Tabla 17. Medidas descriptivas de los puntajes del QOLIE-31 al inicio del estudio.**

<b>Medida estadística</b>	<b>Grupo inicial n=182</b>	<b>Grupo intervención n=91</b>	<b>Grupo Control n=91</b>
Mínimo	20,1	20,2	20,1
Máximo	94,9	88,2	94,9
Media	54,56	53,59	55,53
Mediana	53,55	53,3	53,7
Desviación estándar	15,36	15,31	15,44

QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

La Figura 4 y la Tabla 17 muestran respectivamente los gráficos y las medidas descriptivas de los puntajes en las 182 mujeres al inicio del estudio. En ellas se aprecia una distribución relativamente simétrica con concentración de los puntajes hacia los valores centrales entre 45 y 65 puntos aproximadamente. Se observa una elevada heterogeneidad en el comportamiento de los puntajes de calidad de vida, que se manifiesta en el amplio rango de puntajes presentados y que pese a la concentración hacia los valores centrales la cantidad de puntajes muy bajos, o muy altos, también es considerable.

La prueba t para la comparación de las medias de los puntajes iniciales del QOLIE-31, incluyendo las 91 pacientes que ingresaron a cada grupo, presentó un estadístico  $t = 0,8499$  con un valor  $p = 0,397$  que permite demostrar que si presentan igualdad de medias. Para verificar la anterior afirmación se realizó la prueba de hipótesis de Smirnov – Kolmogorov, para la igualdad en la distribución de dos muestras obteniendo un valor  $p = 0,1686$  que ratifica el hecho de que, en términos de los puntajes de calidad de vida, los grupos obtenidos en la muestra presentan el mismo comportamiento inicial.

Se realizó el modelo de análisis de varianza para comparar los puntajes iniciales entre las pacientes que finalizaron en cada uno de los grupos del estudio (tabla 17), teniendo en cuenta que los valores cambiaron después de las pérdidas, observándose una disminución en la media del GI y un aumento de la media del GC.

**Tabla 18. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes iniciales del QOLIE-31.**

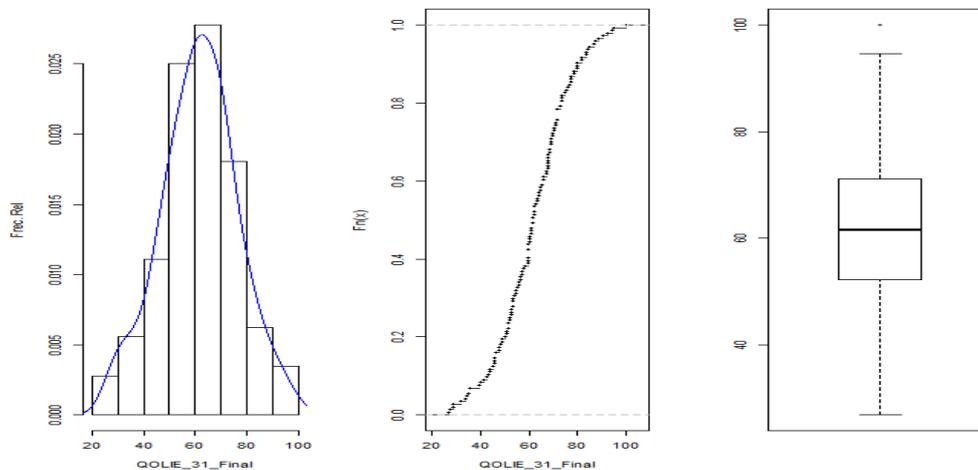
Variables Independientes	Estimado	F	Shapiro - Wilk	Test de Bartlett
Grupo control n=74	56.49	3204	Valor p= 0.4733	0.0125
Grupo intervención n=70	51.94	Valor p= 0.0756	Valor p= 0.6081	Valor p= 0.9109

QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

De los resultados del ANOVA, después de las pérdidas, se puede inferir que las medias de los puntajes iniciales no presentan diferencias estadísticamente significativas, y que cumplen con los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas.

En la Figura 5 y la Tabla 19 se muestran las gráficas y las medidas descriptivas de los puntajes obtenidos para el grupoalfinalizarel estudio (144 pacientes); al igual que con los datos del inicio, se observa una distribución relativamente simétrica con concentración de los puntajes hacia los valores centrales, pero con un aumento en su magnitud promedio situándose entre 50 y 70 puntos aproximadamente. Adicionalmente, sigue presentándose una elevada heterogeneidad en el comportamiento de los puntajes, situación que puede explicarse en la propia variabilidad que presentan los grupos desde el inicio del estudio y que no necesariamente se modifican por la aplicación dela intervención.

Figura 5. Gráficos descriptivos de los puntajes QOLIE-31 al final.



QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

Tabla 19. Medidas descriptivas de los puntajes QOLIE-31 al final del estudio.

Medida estadística	Grupo intervención n=70	Grupo Control n=74
Mínimo	28.7	26.8
Máximo	94.6	100.0
Media	64.4	59.1
Mediana	64.2	59.8
Desviación estándar	14.23	15.05

QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

En la comparación de los puntajes entre los grupos al finalizar el estudio (tabla 19) se observan mayores valores para los puntajes del QOLIE-31 en el GI, lo cual sugiere un efecto positivo por la aplicación del programa de atención farmacéutica a las pacientes con epilepsia.

El ANOVA para las medias del QOLIE-31 al finalizar el estudio, así como la verificación de los supuestos se presenta en la tabla 20, en donde se puede demostrar que si hay diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes finales.

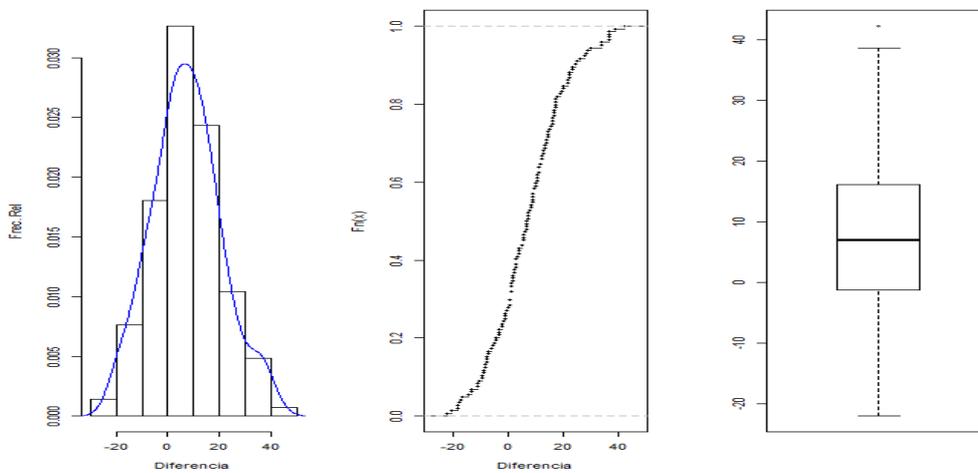
**Tabla 20. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes finales del QOLIE-31.**

VARIABLES INDEPENDIENTES	ESTIMADO	F	SHAPIRO - WILK	TEST DE BARTLETT
Grupo control n=74	59,09	-2,166	Valor p= 0.599	0.2238
Grupo intervención n=70	64,39	Valor p= 0.0319	Valor p= 0.980	Valor p= 0.6362

QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

Finalmente, para determinar el efecto de la aplicación del programa de AF, se analizó el comportamiento de los cambios ( $\Delta$ ) de los puntajes (QOLIE-31final – QOLIE-31inicial) entre el GI y elGC. Para ello en la Figura 6 y en la Tabla 21 se muestran los resultados del análisis descriptivo de las diferencias ( $\Delta$ ), las cuales tienen una distribución relativamente simétrica centrada en diferencias de alrededor de 7,4 unidades y con una elevada variabilidad.

**Figura 6. Gráficos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) entre puntajes del QOLIE-31.**



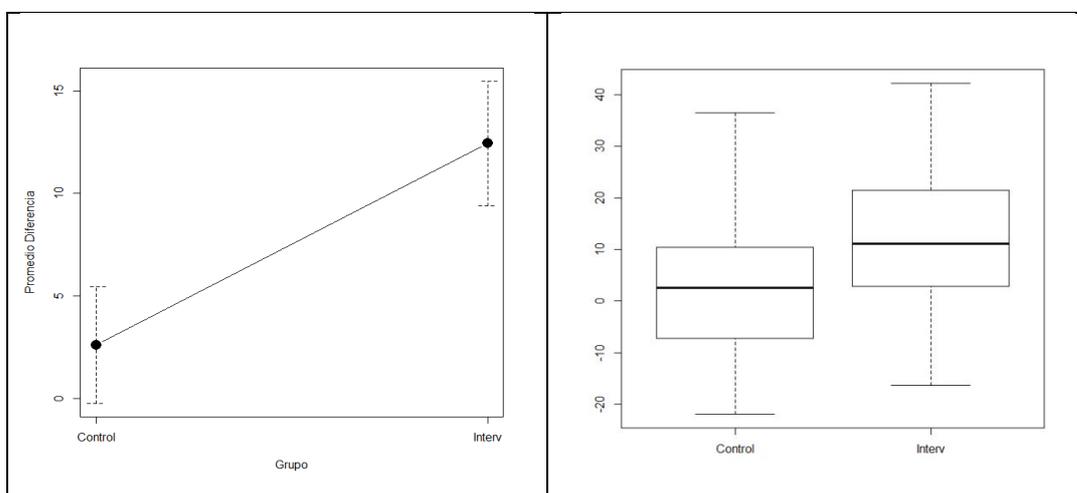
QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

**Tabla 21. Medidas descriptivas del cambio ( $\Delta$ ) entre puntajes del QOLIE-31 al final del estudio.**

Medida estadística	Grupo intervención n=70	Grupo control n=74
Mínimo	-16,4	-22
Máximo	42,3	36,5
Media	12,4	2,6
Mediana	11,1	2,6
Desviación estándar	12,72	12,29

QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

**Figura 7. Gráficos descriptivos del cambio ( $\Delta$ ) de los puntajes entre grupos.**



QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

En la Figura 7 y la Tabla 21 se aprecia que en promedio el grupo intervención presenta cambios positivos mayores a los del grupo control, lo que es un indicador del resultado debido a la aplicación del programa de AF.

Las medias y los intervalos de confianza de los puntajes del QOLIE-31 iniciales, finales y los cambios ( $\Delta$ ) se presentan en la tabla 22.

**Tabla 22. Media de los puntajes del *Quality of life in epilepsy inventory-31*.**

Cuestionario de calidad de vida	Grupo intervención n =70 media (IC 95%)	Grupo Control n =74 media (IC 95%)
QOLIE-31 inicial	51.94 (50.40;56.78)	56.49 (52.31;58.74)
QOLIE-31 final	64.39 (61.00;67.78)	59.09 (55.61;62.58)
Cambio ( $\Delta$ ) (QOLIE-31 final-inicial)	12.44 (9.41;15.48)	2.61 (-0.24;5.45)
Valor p	< 0,001	0,07

IC= Intervalo de confianza. QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

La prueba t pareada, comparando los puntajes iniciales y finales para ambos grupos permitió obtener los siguientes resultados: para el grupo intervención  $t = 8.1878$ , valor  $p < 0.001$  y para el grupo control  $t = 1.8259$ , valor  $p = 0.072$ , demostrando que si hay diferencias estadísticamente significativas para el grupo intervención, pero no para el grupo control.

Los resultados del modelo de análisis de varianza (ANOVA) para comparar los cambios ( $\Delta$ ) entre los grupos se muestran en la Tabla 23, de donde se puede inferir que hay evidencia estadística para indicar que no hay igualdad de promedios entre los cambios ( $\Delta$ ) de los puntajes, es decir, hay un efecto debido a la intervención.

**Tabla 23. Resumen de la evaluación del modelo para los cambios ( $\Delta$ ) del QOLIE-31.**

Variables Independientes	Estimado	F	Shapiro - Wilk	Test de Bartlett
Grupo Control n=74	2.61	36.32	0.9924	0.0834
Grupo Intervención n=70	12.45	Valor p: < 0.001	Valor p: 0.64	Valor p: 0.77

QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

Se realizó el análisis para cada uno de los componentes del QOLIE-31, buscando establecer el efecto de la aplicación del programa de AF. Los cambios ( $\Delta$ ) (después - antes) de las medias de los puntajes de cada componente se presentan en las tablas 24,25 y en la figura 8.

**Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia**

**Tabla 24. Medias de los puntajes del QOLIE-31 por componente.**

Componente (puntaje máximo)	Grupo intervención			Grupo control		
	Antes media (DE)	Después media (DE)	Diferencia media (DE)	Antes media (DE)	Después media (DE)	Diferencia media (DE)
Energía / Fatiga (12.0)	6.1 (2.3)	7.3 (2.1)	1.2 (2.3)	6.5 (2.2)	6.7 (2.2)	0.1 (2.0)
Bienestar emocional(15.0)	8.5 (3.0)	9.9 (2.7)	1.4 (3.5)	8.9 (3.0)	9.3 (2.7)	0.4 (2.7)
Funcionamiento social (21.0)	12.4 (5.2)	16.3 (3.5)	3.9 (5.1)	13.3 (5.3)	13.7 (4.8)	0.4 (4.8)
Funcionamiento cognitivo (27.0)	11.9 (6.9)	15.3 (6.5)	3.4 (5.4)	14.5 (6.1)	15.2 (6)	0.8 (5.0)
Efectos de los medicamentos (3.0)	1.3 (0.7)	1.7 (0.8)	0.4 (0.8)	1.4 (0.8)	1.5 (0.7)	0.1 (0.8)
Preocupación por las crisis (8.0)	2.2 (1.9)	3.6 (2.2)	1.4 (1.7)	2.7 (2.1)	3.1 (2.2)	0.4 (1.8)
Calidad de vida en general (14.0)	9.4 (2.2)	10.1 (2.3)	0.7 (2.3)	9.2 (2.5)	9.5 (2.5)	0.3 (2.4)
Puntaje Total (100.0)	51.9 (15.1)	64.4 (14.2)	12.5 (12.9)	56.5 (15.3)	59.1 (15.1)	2.6 (12.3)

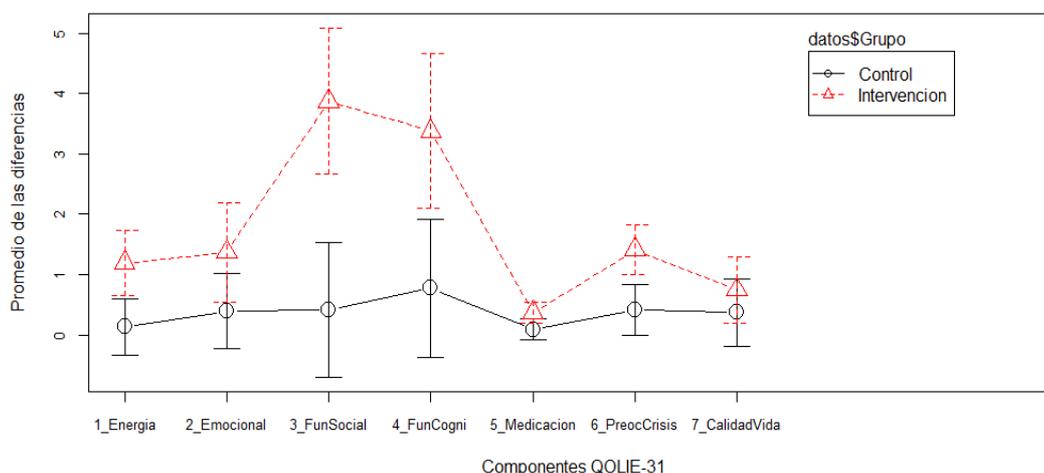
\*QOLIE-31: *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*. DE: Desviación estándar

**Tabla 25. Medias de las diferencias ( $\Delta$ ) por componentes del QOLIE-31**

Componente	Grupo intervención media (DE)	Grupo control media (DE)	Valor p
Energía / Fatiga	1.2 (2.3)	0.1 (2.0)	0.0040*
Bienestar emocional	1.4 (3.5)	0.4 (2.7)	0.0607
Funcionamiento social	3.9 (5.1)	0.4 (4.8)	<0.001*
Funcionamiento cognitivo	3.4 (5.4)	0.8 (5.0)	0.0031*
Efectos de los medicamentos	0.4 (0.8)	0.1 (0.8)	0.0304*
Preocupación por las crisis	1.4 (1.7)	0.4 (1.8)	0.0011*
Calidad de vida en general	0.7 (2.3)	0.3 (2.4)	0.3377
Total	12.4(12.9)	2.6(12.3)	<0,001*

DE: Desviación estándar. \*Diferencia estadísticamente significativa  
 QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

**Figura 8. Diferencias por componentes del QOLIE-31**



QOLIE-31: *Quality of life in epilepsy inventory-31*

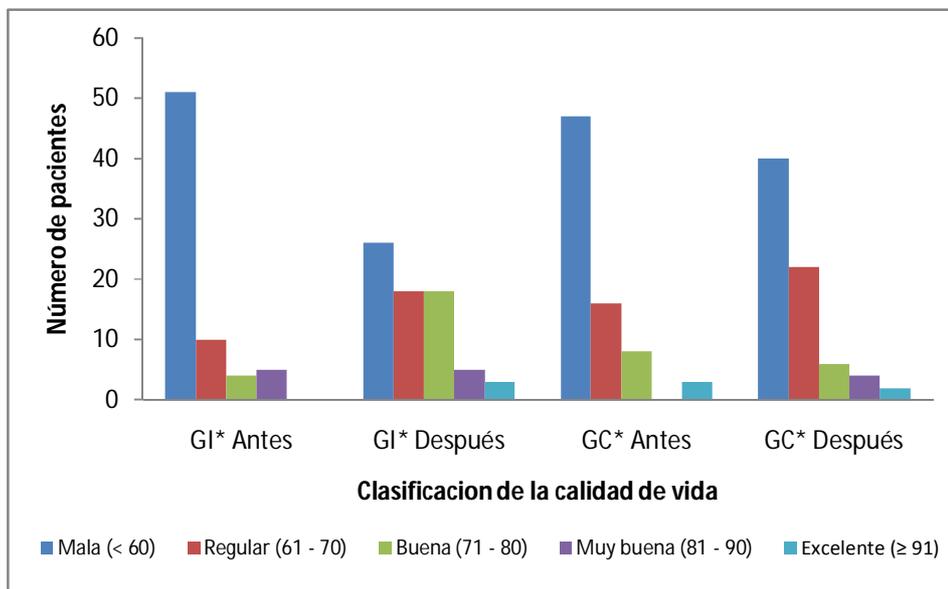
Se efectuó la clasificación de la calidad de vida de cada paciente de acuerdo a la categoría en la cual se encontraba el puntaje del QOLIE-31 al iniciar el ensayo clínico y a los seis meses, según la clasificación reportada en el estudio de Miranda *et al*(110) (Miranda 2007)(tabla 26 y figura 9). Los resultados obtenidos, al realizar la prueba Chi cuadrado para el cambio de categoría nos permiten evidenciar que hubo un cambio estadísticamente significativo en el grupo intervención (valor  $p= 0.0003$ ), mientras que en el grupo control no se encontró diferencia significativa (valor  $p= 0.1994$ ).

**Tabla 26. Clasificación de la calidad de vida de las pacientes según el QOLIE-31.**

Tipo de calidad de vida	Grupo inicial n=182 n (%)	Grupo Intervención n=70			Grupo Control n=74		
		Antes n (%)	Después n (%)	Valor p	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p
Mala ( $\leq 60$ )	123(67.5)	51 (72.9)	26 (37.1)	0.0003	47 (63.5)	40 (54.1)	0.1994
Regular (61 - 70)	33(18.1)	10 (14.3)	18 (25.7)		16 (21.6)	22 (29.7)	
Buena (71 - 80)	15(8.2)	5 (7.1)	18 (25.7)		8 (10.8)	6 (8.1)	
Muy buena (81 - 90)	8(4.4)	4 (5.7)	5 (7.1)		0 (0.0)	4 (5.4)	
Excelente ( $\geq 91$ )	3(1.6)	0 (0.0)	3 (4.3)		3 (4.1)	2 (2.7)	

\*QOLIE-31: *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31*

Figura 9. Clasificación de la calidad de vida de las pacientes según el QOLIE-31



\*GI= Grupo intervención. \*GC= Grupo control

La media de las diferencias ( $\Delta$ ) en el puntaje del QOLIE-31, para las pacientes del GI, que asistieron al menos a tres entrevistas de seguimiento farmacoterapéutico (61/70) durante la aplicación del programa de AF, fue de 14.41 (IC: 11.37; 17.45).

El comportamiento de los puntajes del QOLIE-31 relacionadas con el tipo de tratamiento anticonvulsivante que estaban tomando las pacientes se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 27. Media de los puntajes del QOLIE-31 por tipo de tratamiento

Grupo	Grupo intervención n=70			Grupo control n=74		
	Antes	Después	Cambio( $\Delta$ )	Antes	Después	Cambio( $\Delta$ )
	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE	media $\pm$ DE
Monoterapia	54,01 $\pm$ 14,27	66,32 $\pm$ 13,08	12,31 $\pm$ 13,00	56,90 $\pm$ 17,29	59,55 $\pm$ 14,68	2,65 $\pm$ 12,78
Politerapia	47,43 $\pm$ 16,25	60,17 $\pm$ 15,97	12,74 $\pm$ 12,37	55,91 $\pm$ 12,14	58,46 $\pm$ 15,52	2,54 $\pm$ 11,59
Total	51,94 $\pm$ 15,12	64,38 $\pm$ 14,23	12,44 $\pm$ 12,72	56,49 $\pm$ 15,32	59,09 $\pm$ 15,01	2,61 $\pm$ 12,29

QOLIE-31: Quality of life in epilepsy inventory-31

En la tabla 27 se observa que las medias de las pacientes en politerapia al inicio del estudio evidenciaban menor calidad de vida que las pacientes en monoterapia, en ambos grupos. Al finalizar el estudio se encontró que en el GI el incremento en CVRS fue mayor para las pacientes con politerapia mientras que en el GC se observó un menor aumento para este tipo de pacientes.

Se realizó la prueba t para establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre los cambios( $\Delta$ )producidos en el puntaje del QOLIE-31 para pacientes en monoterapia y en politerapia, en los dos grupos, encontrando que ni en el GI (valor  $p=0,8948$ ) ni en el GC (valor  $p=0,9701$ ) se presentaron diferencias significativas debidas al tipo de tratamiento con FAC.

Para evaluar si el cambio obtenido en la CVRS, debido a la aplicación del programa de AF fue clínicamente significativo, procedimos a construir la tabla de contingencia 2x2, tomando como cambio mínimo importante un incremento de 10.7 en el puntaje del QOLIE-31(tabla 25)(124)(123).

**Tabla 28. Tabla de contingencia para cambio mínimo importante.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq 10,7$	Cambio $<10,7$	
Grupo intervención	37	33	70
Grupo control	18	56	74
Total	55	89	144

Se realizó el cálculo del riesgo relativo (RR), del aumento absoluto del riesgo (RAA) y del número necesario a tratar(NNT)con las siguientes ecuaciones:

$$RR = \frac{\frac{37}{37+33}}{\frac{18}{18+56}}$$

$$RR = \frac{0.52}{0.24}$$

$$RR = 2.173 (IC: 1.37; 3.44)$$

El valor del intervalo de confianza del riesgo relativo no incluye el valor de 1.0. El RR no permite discriminar si los riesgos o los beneficios son grandes o pequeños debido a que no tiene en cuenta la susceptibilidad (riesgo basal o prevalencia) en el grupo control.

El hecho de que el intervalo de confianza del RR no incluya el valor de 1,0 nos permite afirmar que la posibilidad de obtener un resultado positivo con la aplicación del programa de AF es 2,17 veces la del GC. Podría haber sido más alto si no hubiera operado el sesgo de confusión de hacerle la primera entrevista de SFT al GC.

$$RRA = \frac{37}{37 + 33} * 100 - \frac{18}{18 + 56} * 100$$

$$RRA = 52.86 - 24.32$$

$$RRA = 28.54\%$$

El aumento absoluto del riesgo (RRA) permite discriminar entre los diferentes riesgos basales de las pacientes y separar el riesgo atribuido al grupo control.

$$NNT = \left( \frac{1}{28.54} \right) * 100$$

$$NNT = 3.504$$

El NNT nos indica que por cada cuatro personas se obtiene un resultado benéfico adicional al que se obtendría sin aplicar el programa de AF.

Se realizó el cálculo para el mejor escenario buscando establecer que habría sucedido si las pacientes perdidas del GI hubieran presentado un CMI  $\geq 10,7$  y las perdidas de GC un CMI  $< 10,7$ .

**Tabla 29. Tabla de contingencia para el mejor escenario.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq 10,7$	Cambio $<10,7$	
Grupo intervención	58	33	91
Grupo control	18	73	91
Total	76	106	182

Se realizó el cálculo para el RR con el mejor escenario:

$$RR(\text{mejor escenario}) = \frac{\frac{58}{58+33}}{\frac{18}{18+73}}$$

$$RR(\text{mejor escenario}) = \frac{0.637}{0.198}$$

$$RR(\text{mejor escenario}) = 3.22 \text{ (IC: 2.07; 5.01)}$$

Igualmente se realizó el cálculo para el peor escenario buscando establecer que habría sucedido si las pacientes perdidas del GI hubieran presentado un  $CMI < 10,7$  y las perdidas del GC un  $CMI \geq 10,7$ .

**Tabla 30. Tabla de contingencia para el peor escenario.**

Exposición	Evento		Total
	Cambio $\geq 10,7$	Cambio $<10,7$	
Grupo intervención	37	54	91
Grupo control	35	56	91
Total	72	110	182

Se calculó el RR para el peor escenario:

$$RR(\text{peor escenario}) = \frac{\frac{37}{37+54}}{\frac{35}{35+56}}$$

$$RR(\text{peor escenario}) = \frac{0.407}{0.384}$$

$$RR(\text{peor escenario}) = 1.06 \text{ (IC: 0.738; 1.51)}$$

### 4.3 Resultados de reacciones adversas

La media de los resultados por grupos, para cada pregunta del AEP (Anexo 7), se presenta en la tabla 31.

**Tabla 31. Puntajes del *Adverse Events Profile* discriminados por pregunta.**

Pregunta	Grupo intervención n=70			Grupo control n=74		
	Antes	Después	Diferencia	Antes	Después	Diferencia
1 Inestabilidad	2,30	2,03	<b>0,27</b>	2,15	2,16	<b>-0,01</b>
2 Cansancio	3,06	2,81	<b>0,25</b>	3,11	3,01	<b>0,10</b>
3 Inquietud	2,26	2,23	<b>0,03</b>	2,16	2,24	<b>-0,08</b>
4 Agresividad	2,24	1,96	<b>0,28</b>	2,01	1,78	<b>0,23</b>
5 Nerviosismo	2,84	2,60	<b>0,24</b>	2,69	2,58	<b>0,11</b>
6 Dolor de cabeza	2,71	2,39	<b>0,32</b>	2,66	2,62	<b>0,04</b>
7 Caída del cabello	2,86	2,67	<b>0,19</b>	2,82	2,73	<b>0,09</b>
8 Dermatológicos	2,32	2,03	<b>0,29</b>	1,89	1,97	<b>-0,08</b>
9 Visión borrosa	2,37	2,01	<b>0,36</b>	2,31	2,12	<b>0,19</b>
10 Dolor estomacal	2,46	2,31	<b>0,15</b>	2,53	2,54	<b>-0,01</b>
11 Concentración	3,07	2,81	<b>0,26</b>	2,74	2,69	<b>0,05</b>
12 Problemas en boca o encías	2,29	2,07	<b>0,22</b>	2,09	2,40	<b>-0,31</b>
13 Temblor	2,50	2,23	<b>0,27</b>	2,45	2,38	<b>0,07</b>
14 Aumento de peso	2,40	2,19	<b>0,21</b>	2,15	2,22	<b>-0,07</b>
15 Mareo	2,47	2,09	<b>0,38</b>	2,35	2,23	<b>0,12</b>
16 Somnolencia	3,11	2,66	<b>0,45</b>	2,97	2,82	<b>0,15</b>
17 Depresión	2,71	2,37	<b>0,34</b>	2,57	2,47	<b>0,10</b>
18 Problemas de memoria	3,20	2,84	<b>0,36</b>	2,73	2,61	<b>0,12</b>
19 Alteraciones del sueño	2,63	2,53	<b>0,10</b>	2,51	2,59	<b>-0,08</b>
<b>Total</b>	<b>49,77</b>	<b>44,66</b>	<b>5,11</b>	<b>46,69</b>	<b>45,99</b>	<b>0,70</b>

Las RAMs más reportadas fueron cansancio, problemas de memoria, somnolencia y dificultades para concentrarse, estas se caracterizan por ser dependientes de la dosis y estar asociadas con la depresión del sistema nervioso central(87)(125). También se señaló la caída del cabello entre las cinco más

frecuentes; esta RAM se ha relacionado principalmente con los FAC inductores enzimáticos y con el estrés asociado a la epilepsia.

En la tabla 31 se observa que para el GI todas las diferencias (antes – después) presentaron signo positivo, es decir que hubo una disminución de las RAMs después de la aplicación del programa de AF, mientras que en el GC, 7/19 (36,84%) de las preguntas presentaron diferencia negativa, es decir que estas RAMs aumentaron al final de los seis meses, y además la diferencia del puntaje total es pequeña en comparación a la del GI.

Se realizó el modelo de análisis de varianza para comparar los puntajes iniciales entre los grupos (tabla 32), de donde se puede inferir que no presentan diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio (valor  $p = 0,054$ ) y cumplen con los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas.

**Tabla 32. Resumen de la evaluación del modelo para puntajes iniciales del *Adverse Events Profile*.**

Variables Independientes	Estimado	F	Shapiro - Wilk	Test de Bartlett
Grupo control	46.69	3775	Valor $p = 0.06591$	0.5155
Grupo intervención	49.77	Valor $p = 0.054$	Valor $p = 0.05902$	Valor $p = 0.4728$

Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los puntajes iniciales del AEP, entre los grupos, se observó que las pacientes del GI (49,77 DE $\pm$ 9,92) informaban de mayores RAMs que las del GC (46,69 DE $\pm$ 9,11).

En la tabla 33 se presenta el modelo de análisis de varianza para comparar los cambios ( $\Delta$ ) en los puntajes del AEP (antes – después) entre los grupos, demostrando que se cumple con los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas y que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el cambio ( $\Delta$ ) observado en las reacciones adversas (valor  $p < 0,001$ ) que favorece al grupo intervención, es decir que la aplicación del programa de AF permitió disminuir significativamente el puntaje del AEP.

**Tabla 33. Resumen de la evaluación del modelo para los cambios ( $\Delta$ ) del *Adverse Events Profile*.**

Variables Independientes	Estimado	F	Shapiro - Wilk	Test de Bartlett
Grupo control	0.7027	12.04	Valor p= 0.5722	0.124
Grupo intervención	5,1143	Valor p< 0,001	Valor p= 0.5241	Valor p= 0.7248

Se realizó la clasificación de puntajes del AEP según el estudio de Guillian *et al*, en donde señalan, que los puntajes menores a 45 se asocian con baja toxicidad y valores iguales o mayores a 45 con alta toxicidad (113). Se utilizó una prueba Chi cuadrado para establecer la significancia estadística.

**Tabla 34. Clasificación de los puntajes del *Adverse Events Profile* según nivel de toxicidad.**

Puntaje	Grupo intervención n=70			Grupo control n=74		
	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p
Menor a 45	18 (25,7)	34 (48,6)	0,0051	32 (43,2)	40 (54,1)	0,1883
Mayor o igual a 45	52 (74,3)	36 (51,4)		42 (56,8)	34 (45,9)	

Los puntajes del AEP (tabla 34) muestran que al inicio del estudio la mayoría de las pacientes (65,3%, es decir 94/144 en los dos grupos) presentaban valores iguales o mayores a 45, los cuales se asocian con altos niveles de toxicidad, este porcentaje de pacientes bajó al 48,6% (70/144) al finalizar el estudio.

La tabla 34 permite evidenciar que si bien en ambos grupos aumentó el número de pacientes con puntajes menores a 45, al finalizar el estudio, en el grupo intervención se encontró un valor p menor a 0,05, demostrando que si hay diferencias estadísticamente significativas en este grupo, mientras que en el GC esto no se presentó; lo anterior ratifica que hubo una disminución significativa de las RAMs en las pacientes del grupo intervención, debida a la aplicación del programa de AF.

Se evaluó si el puntaje del AEP de cada paciente había aumentado, disminuido o permanecido igual, después de los seis meses del estudio, utilizando una prueba

Chi cuadrado, y se tabuló en la tabla 35. Como se puede observar el valor p determinado para cada categoría, permite afirmar que se presentaron diferencias estadísticamente significativas para las categorías de disminución y de aumento del puntaje del AEP, favoreciendo en ambos casos al grupo intervención, pues a menor puntaje se asocian menores efectos adversos.

**Tabla 35. Cambios en el *Adverse Events Profile* después de los seis meses del estudio.**

Puntaje	Grupo intervención n=70 n (%)	Grupo control n= 74 n (%)	Valor p
Disminuyó	48 (68,6)	35 (47,3)	0,0098
No cambió	3 (4,3)	4 (5,4)	0,7548
Aumentó	19 (27,1)	35 (47,3)	0,0125

El comportamiento de RAMs reportado con el AEP de acuerdo al número de anticonvulsivantes que recibían las pacientes, es decir si estaban en tratamiento con monoterapia o con politerapia, se presenta en la siguiente tabla.

**Tabla 36. Media de los puntajes del *Adverse Events Profile* por tipo de tratamiento.**

Grupo	Grupo intervención n=70			Grupo control n=74		
	Antes media±DE	Después media ±DE	Diferencia media	Antes media ±DE	Después media ±DE	Diferencia media
<b>Total</b>	49,77±9,92	44,66±9,82	5,11	46,69±9,11	45,99±9,72	0,7
<b>Monoterapia</b>	48,38 ±10,29	43,19±10,26	5,19	47,84±9,27	46,84±9,20	1
<b>Politerapia</b>	52,82±8,52	47,86±8,12	4,95	45,1±8,64	44,81±10,27	0,29

En la tabla 36 se observa que las pacientes en politerapia tuvieron una menor disminución ( $\Delta$ ) del puntaje del AEP en ambos grupos, comparándolas con las pacientes en monoterapia.

Se realizó la prueba t para establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre los cambios ( $\Delta$ ) producidos en el puntaje del AEP para pacientes en monoterapia y en politerapia, en los dos grupos, encontrando que ni en el GI (valor  $p=0,9122$ ) ni en el GC (valor  $p=0,6714$ ) se presentaron diferencias significativas debidas al tipo de tratamiento con FAC.

#### 4.4 Resultados de depresión

Teniendo en cuenta que la depresión se ha identificado como una comorbilidad que afecta la percepción de la calidad de vida en los pacientes con epilepsia y que podría ser un factor de confusión que sesgara el reporte de RAMs se decidió incluir como criterio de exclusión el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica (depresión y depresión mayor) en la historia clínica de nuestras pacientes (91)(95), por tanto los resultados aquí presentados corresponden a pacientes que no estaban diagnosticadas con depresión en la LICCE.

Una paciente del grupo intervención no llenó el cuestionario CES-D final y debido a la necesidad de establecer el cambio ( $\Delta$ ) entre antes y después de aplicado el programa de AF, se procedió a realizar los cálculos y las tablas con las 69 pacientes que tenían la información completa.

El análisis multivariado permitió establecer que la depresión fue la única variable explicativa que presentó clara asociación entre el cambio ( $\Delta$ ) del CES-D y el cambio ( $\Delta$ ) del QOLIE-31 (ver numeral 4.7).

En la tabla 37 se presentan las medias de los puntajes de las respuestas por pregunta y se observa cómo el puntaje del CES-D disminuyó después de la aplicación del programa de AF (cambio antes – después), en 19 de las 20 (95%) preguntas del grupo intervención, mientras que en el grupo control sólo disminuyó en 12 de las 20 preguntas (60%).

Se realizó el test de Shapiro –Wilk con los puntajes iniciales del estudio obteniendo un valor  $p= 0,0239$  para el grupo intervención y un valor  $p= 0,0254$  para el grupo control, mostrando que los puntajes iniciales del CES-D no cumplen con el supuesto de normalidad. Se realizó la prueba de Wilcoxon para la comparación de las medias de los puntajes iniciales del CES-D, entre grupos, encontrando un  $w= 2718$  y un valor  $p= 0,4806$ , demostrando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos al inicio del estudio, en cuanto a depresión.

**Tabla 37. Puntajes del Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale discriminados por pregunta.**

Pregunta	Grupo intervención n=69			Grupo control n=74		
	Antes	Después	Cambio	Antes	Después	Cambio
1	0,93	0,99	-0,06	0,77	0,84	-0,07
2	0,84	0,64	0,20	0,86	0,77	0,09
3	1,14	0,71	0,43	0,99	0,92	0,07
4	1,22	1,06	0,16	1,04	0,89	0,15
5	1,26	1,17	0,09	1,20	1,04	0,16
6	1,29	0,93	0,36	1,23	1,07	0,16
7	1,09	0,75	0,34	1,14	0,93	0,21
8	0,87	0,77	0,10	0,80	0,93	-0,13
9	0,70	0,46	0,24	0,85	0,47	0,38
10	1,29	0,79	0,50	1,22	0,86	0,36
11	1,06	0,97	0,09	1,00	1,05	-0,05
12	1,20	1,06	0,14	1,15	1,07	0,08
13	1,04	0,93	0,11	0,76	0,80	-0,04
14	1,19	0,94	0,25	1,12	1,22	-0,10
15	0,77	0,58	0,19	0,67	0,97	-0,30
16	1,03	0,81	0,22	1,07	0,93	0,14
17	1,01	0,68	0,33	1,04	0,93	0,11
18	1,15	0,87	0,28	1,23	1,22	0,01
19	0,77	0,65	0,12	0,77	0,91	-0,14
20	1,22	0,80	0,42	0,85	1,05	-0,20
<b>Total</b>	<b>20,93</b>	<b>16,48</b>	<b>4,45</b>	<b>19,65</b>	<b>18,82</b>	<b>0,82</b>

Se elaboró la tabla 38 teniendo en cuenta que en la validación del CES-D para Colombia se estableció un valor de 20 como punto de corte, debido a que valores iguales o superiores a 20 se asociaron con síntomas depresivos de importancia clínica (115).

**Tabla 38. Clasificación de los puntajes del Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale según significancia clínica.**

Puntaje	Grupo intervención n=69			Grupo control n=74		
	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p
Menor a 20	35 (50,7)	48 (69,6)	0,0238	38 (51,4)	39 (52,7)	0,8693
Mayor o igual a 20	34 (49,3)	21 (30,4)		36 (48,6)	35 (47,3)	

En la tabla 38 se observa que el grupo intervención presentó un aumento, estadísticamente significativo, en el número de pacientes que pasaron a tener puntaje inferior a 20, mientras que esto no se observó en el grupo control.

Para analizar el cambio en el cuestionario CES-D se realizó el test de Shapiro – Wilk para las diferencias ( $\Delta$ ) obtenidas en cada grupo arrojando un valor  $p=0,02915$  para el grupo intervención y un valor  $p < 0,0001$  para el grupo control, encontrando que no cumplen con el supuesto de normalidad, por lo cual se procedió a realizar la prueba de Wilcoxon obteniendo un valor  $w= 3138.5$  y un valor  $p= 0.01802$ , que nos demuestra que sí hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio ( $\Delta$ ) de la depresión entre los grupos.

En la tabla 39 se observa que aunque en ambos grupos se presentó una disminución en el valor promedio del CES-D al final del estudio, en el caso del grupo intervención la disminución fue mayor y presentó una diferencia estadísticamente significativa, al realizar una prueba chi cuadrado.

**Tabla 39. Cambios de puntaje del *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale* entre el inicio y el final del estudio.**

Cambio en el puntaje	Grupo intervención n=69 n (%)	Grupo control n=74 n (%)	Valor p
Disminuyó	41 (59,4)	30 (40,5)	0,0241
No cambió	4 (5,8)	6 (8,1)	0,5882
Aumentó	24 (34,8)	38 (51,4)	0,0457

Como se puede observar en la tabla 39, el 59,4% de las pacientes del grupo intervención presentaron disminución en el puntaje total del CES-D, después de los seis meses del estudio, llegando a tener una diferencia estadísticamente significativa, mientras que en el GC la mayoría de las pacientes lo que presentaron fue un aumento en los síntomas depresivos (51,4%).

**Tabla 40. Media de los puntajes del *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale* por tipo de tratamiento.**

Grupo	Grupo intervención n=69			Grupo control n=74		
	Antes media±DE	Después media ±DE	Diferencia media	Antes media ±DE	Después media ±DE	Diferencia media
<b>Total</b>	20,75±11,64	16,48±10,89	4,45	19,65±12,05	18,82±10,22	0,82
<b>Monoterapia</b>	19,34±10,82	15,34±10,59	4	20,21±13,19	17±9,58	3,21
<b>Politerapia</b>	24,31±12,81	18,90±11,37	5,41	18,87±10,26	21,35±10,53	-2,48

DE= Desviación estándar

Llama la atención que en las pacientes en politerapia del GC se presentó aumento en el puntaje de depresión, mientras que éste fue el grupo de pacientes que presentó la mayor disminución en el GI.

Se realizó la prueba t para establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre los cambios ( $\Delta$ ) producidos en el puntaje del CES-D para pacientes en monoterapia y en politerapia, en los dos grupos, encontrando que en el GI no se presentó diferencia significativa (valor  $p=0,6685$ ) mientras que en el GC (valor  $p=0,01592$ ) si se presentó.

Debido a que la depresión fue la única variable explicativa que presentó asociación con los cambios en la calidad de vida decidimos realizarla tabulación de los datos de los cuestionarios del estudio según el valor del punto de corte del CES-D para Colombia (20 puntos), con el objetivo de analizar los resultados teniendo en cuenta si la paciente estaba presentando, o no, síntomas depresivos de importancia clínica al inicio del estudio. Los datos reportados para adherencia contemplan en el numerador a las pacientes que respondieron en forma positiva y en el denominador el número de pacientes que contestaron los cuestionarios (ver 4.5).

**Tabla 41. Resultados iniciales según clasificación por punto de corte del Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale al inicio del estudio.**

Cuestionario	Grupo inicial n=144	CES-D < 20 n=74	CES-D ≥ 20 n=70	Valor p
QOLIE 31	54,28±15,34	62,15±13,35	45,95±12,74	< 0,001
CES-D	20,19±11,82	10,92±5,09	29,99±8,53	< 0,001
AEP	48,19±9,61	43,77±9,10	52,86±7,78	< 0,001
Adherencia n/total (%)	49/131 (37,4)	29/72 (40,28)	20/59 (33,9)	0,3503

CES-D= Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale. QOLIE= Quality of life in epilepsy inventory. AEP= Adverse Events Profile. Los resultados corresponden a la media ± la desviación estándar, a menos que se indique otra unidad.

En la tabla 41 se puede observar que las pacientes con CES-D inicial mayor o igual a 20 puntos presentaban menor calidad de vida, mayores RAMs y menor adherencia, encontrándose diferencia estadísticamente significativa en todos los cuestionarios con excepción del de adherencia.

**Tabla 42. Resultados para Grupo intervención según clasificación del Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale inicial.**

Cuestionario	Grupo inicial n=144	CES-D < 20 n=36	CES-D ≥ 20 n=34	Valor p diferencias
QOLIE-31 antes	54,28±15,34	60,02±13,76	43,39±11,42	0,1422
QOLIE-31 después	61,67±14,85	70,28±13,51	58,15±12,32	
Diferencia QOLIE-31	7,39±13,40	10,26±11,13	14,77±14,00	
CES-D antes	20,19±11,82	11,72±4,69	30,32±8,74	< 0,001
CES-D después	17,69±10,58	12,29±8,13	20,79±11,76	
Diferencia CES-D	2,57±11,51	(-)0,49±8,36	9,53±13,91	
AEP antes	48,19±9,61	44,72±9,87	55,12±6,73	0,1679
AEP después	45,34±9,76	40,86±10,48	48,68±7,27	
Diferencia AEP	2,85±7,91	3,86±7,65	6,44±7,82	
Adherencia antes n/total (%)	49/131 (37,4)	14/34 (41,2)	7/29 (24,1)	< 0,001
Adherencia después n/total (%)	63/124 (50,8)	17/32 (53,1)	22/29 (75,9)	
Diferencia adherencia (%)	13,4	11,9	51,8	

CES-D= Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale. QOLIE= Quality of life in epilepsy inventory. AEP= Adverse Events Profile. Los resultados corresponden a la media ± la desviación estándar, a menos que se indique otra unidad.

En el grupo intervención se observó que las pacientes con CES-D inicial mayor o igual a 20 presentaron menor calidad de vida al inicio del estudio, pero tuvieron

un mayor incremento al finalizar (tabla 42); estas pacientes también presentaron una mayor disminución en la depresión y en las RAMs.

Las pacientes del grupo intervención con CES-D inicial mayor o igual a 20 puntos presentaron mayor incremento en la adherencia que las que no estaban presentando síntomas depresivos de importancia clínica, llegando a ser estadísticamente significativo.

**Tabla 43. Resultados para pacientes con *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale* inicial menor a 20 puntos.**

<b>Cuestionario</b>	<b>Grupo inicial n=144</b>	<b>Grupo intervención n=36</b>	<b>Grupo control n=38</b>	<b>Valor pdiferencias</b>
QOLIE-31 antes	54,28±15,34	60,02±13,76	64,17±12,81	
QOLIE-31 después	61,67±14,85	70,28±13,51	63,88±14,36	
Diferencia QOLIE-31	7,39±13,40	10,26±11,13	(-)0,28±11,53	< 0,001
CES-D antes	20,19±11,82	11,72±4,69	10,16±5,39	
CES-D después	17,69±10,58	12,29±8,13	14,42±8,32	
Diferencia CES-D	2,57±11,51	(-)0,49±8,36	(-)4,26±6,18	0,0329
AEP antes	48,19±9,61	44,72±9,87	42,87±8,34	
AEP después	45,34±9,76	40,86±10,48	44,00±10,38	
Diferencia AEP	2,85±7,91	3,86±7,65	(-)1,13±6,55	0,0032
Adherencia antes n/total (%)	49/131 (37,4)	14/34 (41,2)	15/38 (39,5)	
Adherencia después n/total (%)	63/124 (50,8)	17/32 (53,1)	13/31 (41,9)	
Diferencia adherencia (%)	13,4	11,9	2,4	0,0093

CES-D= *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale*. QOLIE= *Quality of life in epilepsy inventory*. AEP= *Adverse Events Profile*. Los resultados corresponden a la media ± la desviación estándar, a menos que se indique otra unidad.

Para el grupo de pacientes con CES-D inicial menor a 20 puntos se encontró que la calidad de vida del GC disminuyó mientras que en el GI tuvo un aumento de 10,26 puntos; en ambos grupos se presentó aumento del CES-D, aunque el del GI fue muy pequeño (0,49 ±8,36). En cuanto a las RAMs en el GI se observó una disminución de cerca del 10%, mientras que en el GC aumentaron al finalizar el estudio. El aumento en la adherencia también fue mayor para el GI. En general se observó que para las pacientes con CES-D inicial menor a 20, la aplicación del

programa de AF presentó efectos positivos que llegaron a presentar diferencias estadísticamente significativas en todos los cuestionarios aplicados.

**Tabla 44. Resultados para pacientes con *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale* inicial mayor o igual a 20 puntos.**

<b>Cuestionario</b>	<b>Grupo inicial n=144</b>	<b>Grupo intervención n=34</b>	<b>Grupo control n=36</b>	<b>Valor p diferencias</b>
QOLIE-31 antes	54,28±15,34	43,39±11,42	48,38±13,58	
QOLIE-31 después	61,67±14,85	58,15±12,32	54,04±14,27	
Diferencia QOLIE-31	7,39±13,40	14,77±14,00	5,66±12,47	0,0055
CES-D antes	20,19±11,82	30,32±8,74	29,67±8,43	
CES-D después	17,69±10,58	20,79±11,76	23,47±10,08	
Diferencia CES-D	2,57±11,51	9,53±13,91	6,19±11,23	0,2757
AEP antes	48,19±9,61	55,12±6,73	50,72±8,19	
AEP después	45,34±9,76	48,68±7,27	48,08±8,62	
Diferencia AEP	2,85±7,91	6,44±7,82	2,64±7,97	0,0479
Adherencia antes n/total (%)	49/131 (37,4)	7/29 (24,1)	13/30 (43,3)	
Adherencia después n/total (%)	63/124 (50,8)	22/29 (75,9)	11/32 (34,4)	
Diferencia adherencia (%)	13,4	51,8	-8,9	< 0,001

CES-D= *Center for Epidemiologic Studies Depresión Scale*. QOLIE= *Quality of life in epilepsy inventory*. AEP= *Adverse Events Profile*. Los resultados corresponden a la media ± la desviación estándar, a menos que se indique otra unidad.

En el grupo de pacientes con CES-D inicial mayor o igual a 20 (tabla 44) se encontró que el aumento en la calidad de vida fue clínicamente (mayor a 10,7 puntos) (123)(124) y estadísticamente significativo para el GI. La depresión disminuyó en ambos grupos, aunque fue mayor en el GI sin llegar a mostrar diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a las RAMs se observó una mayor disminución en el GI, presentando diferencia estadísticamente significativa. Es de resaltar que la adherencia presentó un gran aumento en el GI de las pacientes con CES-D mayor o igual a 20, mientras que en las del GC disminuyó y la diferencia fue estadísticamente significativa.

En el grupo de pacientes con CES-D mayor o igual a 20, también se pudo evidenciar, que la aplicación del programa de AF permitió mejorar la calidad de

vida, los síntomas depresivos, las reacciones adversas y la adherencia, al compararlas con el grupo control.

## **4.5 Resultados de adherencia**

Los cuestionarios de adherencia no fueron contestados por algunas de las pacientes que terminaron el estudio por lo cual en la tabla 45 se señala, en el denominador de cada casilla, el número de pacientes que lo contestaron.

Se presentaron dificultades, por sesgo de recordación, para contestar los cuestionarios de adherencia, pues las pacientes no tenían muy claro el número de tomas olvidadas y adicionalmente al ser el último cuestionario ya estaban cansadas para contestar y algunas rehusaron hacerlo.

Teniendo en cuenta que la valoración final de estos cuestionarios es dicotómica (sí/no), en la tabla 45 se tabularon únicamente las respuestas afirmativas a la adherencia de manera que el numerador de cada casilla corresponde a las pacientes que sí eran adherentes, según lo estipulado para cada cuestionario y el denominador al número total de pacientes que lo contestaron; por ejemplo en el grupo intervención, antes de iniciar el ensayo clínico, se encontró que 46 de las 62 (74,2%) pacientes que contestaron el test de Haynes-Sackett habían tomado una cantidad de comprimidos superior al 80% e inferior al 110% de los prescritos y sólo 21 de las 62 (33,9%) pacientes que contestaron el test de Morisky et al/ respondieron correctamente a las cuatro preguntas (No; Si; No; No).

Para determinar que la paciente era adherente al tratamiento se estableció que esta debía responder en forma afirmativa a ambos test, o haber contestado afirmativamente en uno y no haber contestado el otro test; en el caso de una respuesta negativa, en alguno de los dos test, se consideró que la paciente no era adherente.

En las pacientes iniciales que permanecieron en el estudio (144 pacientes) se encontró una media de adherencia del 37,4% que es lo mismo que decir que la

falta de adherencia fue del 62,6%, observando que con el test de Morisky *et al* se reporta mayor falta de adherencia (63,8%) que con el test de Haynes-Sackett (29,1%).

**Tabla 45. Pacientes adherentes según tipo de test aplicado.**

Test	Grupo intervención			Grupo control		
	Antes n/total (%)	Después n/total (%)	Diferencia (%)	Antes n/total (%)	Después n/total (%)	Diferencia (%)
Haynes-Sackett	46/62 (74,2)	57/61 (93,4)	19,20%	46/68 (67,6)	46/63 (73,0)	5,40%
Morisky <i>et al</i>	21/62 (33,9)	40/61 (65,6)	31,70%	25/65 (38,5)	25/63 (39,7)	1,20%
<b>Total*</b>	21/63* (33,3)	39/61 (63,9)	30,60%	28/68* (41,2)	24/63 (38,1)	-3,1%

\* Incluye los que contestaron alguno de los cuestionarios

La prueba Chi cuadrado para la comparación de los porcentajes iniciales de adherencia (total) de los dos grupos arrojó un valor  $p= 0,6912$  que nos demuestra que no había diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de adherencia al inicio del estudio.

La prueba Chi cuadrado para la comparación del cambio ( $\Delta$ ) de los porcentajes totales de adherencia del grupo intervención arrojó un valor  $p < 0,001$  que nos permite afirmar que sí hubo un aumento en la adherencia, con diferencia estadísticamente significativa después de la aplicación del programa de AF, mientras que para el grupo control se obtuvo un valor  $p= 0,8911$ , mostrando que en este grupo no se presentó un cambio estadísticamente significativo.

Los resultados presentados en la tabla 45 permiten evidenciar que la adherencia aumentó apreciablemente en el grupo intervención después de la aplicación del programa de AF (30,6%), mientras que en el grupo control la diferencia fue negativa (-3,1%), es decir que se presentó una disminución en la adherencia al finalizar el estudio. La prueba Chi cuadrado para la comparación del cambio ( $\Delta$ ) de los porcentajes de adherencia, entre grupo intervención y grupo control, arrojó un valor  $p < 0,001$  que nos permite afirmar que si hubo diferencia estadísticamente significativa debida a la aplicación del programa de AF.

**Tabla 46. Pacientes adherentes según tipo de tratamiento.**

	Grupo intervención			Grupo control		
	Antes n/total (%)	Después n/total (%)	Diferencia (%)	Antes n/total (%)	Después n/total (%)	Diferencia (%)
<b>Monoterapia</b>	11/44 (25,0)	28/43 (65,1)	40,1%	15/40 (37,5)	11/34 (32,4)	-5,15
<b>Politerapia</b>	10/19 (52,6)	11/18 (61,1)	8,5%	13/28 (46,4)	13/29 (44,8)	-1,6
<b>Total</b>	21/63 (33,3)	39/61 (63,9)	30,6%	28/68 (41,2)	24/63 (38,1)	-3,1%

En cuanto al tipo de tratamiento con FAC se encontró que las pacientes en politerapia, en ambos grupos, eran las que presentaban mayor adherencia al iniciar el estudio (49,5%; 23 de 47), mientras que las que estaban en monoterapia reportaron sólo un 31,2% (26 de 84) de adherencia en la primera aplicación de los cuestionarios.

La tabla 46 nos permite observar que las pacientes que recibían monoterapia en el grupo intervención eran las que tenían menor adherencia entre todas las pacientes al inicio del estudio (25,0%), y fueron las que presentaron el mayor incremento ( $\Delta$ ) al finalizar (40,1%), siendo estadísticamente significativo con relación a las pacientes en politerapia (valor  $p < 0,001$  obtenido al realizar una chi cuadrado).

#### 4.6 Resultados del monitoreo de anticonvulsivantes

Durante el proceso del SFT se encontró que 51 de las 91 pacientes (56,0%), del grupo intervención, cumplían con algún criterio de inclusión para la realización del monitoreo de anticonvulsivantes.

Catorce de las 51 pacientes (27,5%) que requerían la realización del monitoreo no acudieron al laboratorio clínico para la toma de la muestra de sangre, aunque el costo era asumido por el estudio.

En total se realizaron 40 niveles séricos a 37 pacientes, pues algunas de ellas tenían más de un FAC.

Una vez realizados los cálculos farmacocinéticos, a partir de las concentraciones reportadas por el laboratorio, se encontró que en 13 de las 40 determinaciones (32,5%) las concentraciones máximas estaban por encima del rango de referencia, mientras que en 14 (35%) de los 40 niveles analizados las concentraciones estaban dentro del rango de referencia y en 13 de estas (32,5%) las concentraciones mínimas se encontraban por debajo del rango de referencia, es decir que más de la mitad, 26 de 40 (65%), de las concentraciones séricas se encontraban por fuera de los rangos de referencia recomendados para estos anticonvulsivantes.

En la LICCE no existe el servicio de Farmacocinética clínica que realice los cálculos de las concentraciones máximas (pico) y mínimas (valle) y la interpretación de los resultados, de manera que los neurólogos estaban acostumbrados a utilizar el valor de la concentración sérica que les reportaba directamente el laboratorio clínico.

Se encontró que 14 de los 26 (53,8%) niveles que estaban por fuera de los rangos de referencia podrían haberse prestado para error, pues aunque las concentraciones de las muestras de sangre reportadas por el laboratorio clínico sí estaban dentro del rango de referencia, al realizar los cálculos farmacocinéticos se observó que los valores de concentraciones máximas o mínimas se salían de este rango.

Se realizó la respectiva interpretación farmacocinética de los resultados y se generaron 25 intervenciones farmacéuticas, es decir que de las 37 pacientes que recibieron el monitoreo el 67,6% de ellas ameritó una intervención.

De las intervenciones realizadas 16 estaban dirigidas a los neurólogos y 9 a las pacientes. Las intervenciones farmacéuticas dirigidas a los neurólogos consistieron en recomendaciones para: disminución de la dosis del anticonvulsivante (10/25, 40,0%), incremento de dosis del anticonvulsivante

(3/25,12,0%), cambio de anticonvulsivante (2/25, 8,0%) y solicitar repetir el nivel sérico (1/25, 4,0%);

Las intervenciones dirigidas a las pacientes incluyeron recomendaciones en cuanto a la adherencia (3/25, 12,0%)y educación para la salud (6/25, 24,0%) en aspectos específicos que se pudieron relacionar con los resultados del monitoreo.

Ocho de las 25 intervenciones generadas (32,0%) quedaron pendientes de darles trámite, pues las pacientes no las reclamaron o no tuvieron cita con su neurólogo durante el tiempo restante del estudio,y no pudieron entregarlas para su respectivo análisis. En total fueron aceptadas 14 de las17intervenciones entregadas (82,4%) (6 por los neurólogos y 8 por las pacientes), una fue aceptada parcialmente por el neurólogo (5,9%) y2 (11,8%) de las intervenciones no fueron aceptadas por los neurólogos.

Se efectuó la comparación entre los resultados de los cuestionarios de las 14 pacientes del grupo intervención en las que se aceptaronlas recomendaciones de la intervención farmacéutica, resultante del monitoreo de anticonvulsivantes, y las 56 restantes que no recibieron este tipo de intervención (tabla 47).

**Tabla 47. Resultados según intervención farmacéutica del monitoreo de anticonvulsivantes.**

<b>Cuestionario</b>	<b>Pacientes sin IF n=56</b>	<b>Pacientes con IF n=14</b>	<b>Valor p diferencia</b>
QOLIE-31 antes	52,83±15,70	48,41±12,38	
QOLIE-31 después	64,53±14,41	63,84±13,98	
Diferencia QOLIE-31	11,70±11,44	15,42±17,12	0,4518
CES-D antes	20,93±11,76	20,92±11,52	
CES-D después	16,27±9,71	17,38±15,44	
Diferencia CES-D	4,66±11,39	3,54±16,68	0,7664
AEP antes	49,66±9,99	50,21±10,00	
AEP después	44,55±9,93	45,07±9,75	
Diferencia AEP	5,11±7,62	5,14±8,72	0,9889
Adherencia antes n/total (%)	15/50 (30,0)	6/13 (46,2)	
Adherencia después n/total (%)	30/49 (61,2)	9/12 (75,0)	
Diferencia adherencia (%)	31,2	28,8	0,7111

QOLIE= *Quality of life in epilepsy inventory*. CES-D= *Center for Epidemiologic Studies*

Depresión Scale. AEP= *Adverse Events Profile*. IF= Intervención farmacéutica. Los resultados corresponden a la media  $\pm$  la desviación estándar, a menos que se indique otra unidad.

La tabla 47 permite observar que se presentó un incremento de cerca de cuatro unidades en la calidad de vida de las pacientes a las que se les alcanzaron a realizar las intervenciones farmacéuticas durante los seis meses del estudio, no obstante no se llegó a tener diferencia estadísticamente significativa. Los resultados de RAMs, depresión y adherencia fueron muy similares en los dos grupos.

#### 4.7 Resultados de frecuencia de crisis

Si bien la evaluación de la frecuencia de crisis no se incluyó como uno de los objetivos específicos del estudio, consideramos que esta es una variable clínica de relevancia en el manejo de la epilepsia, que amerita su evaluación.

Se realizó la prueba Chi cuadrado para la comparación de los valores iniciales para frecuencia de crisis entre grupo intervención y grupo control, encontrando un valor  $p = 0,4849$  que nos permite afirmar que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes de iniciar el estudio.

La información reportada por las pacientes sobre la frecuencia de crisis se presenta en la siguiente tabla.

**Tabla 48. Clasificación de frecuencia de crisis por categorías.**

Frecuencia de crisis	Pacientes iniciales n=182 n (%)	Grupo intervención n=70			Grupo control n=74		
		Antes n (%)	Después n (%)	Valor p	Antes n (%)	Después n (%)	Valor p
Una en los últimos tres años	28 (15,4)	12 (17,1)	17 (24,3)	0,4875	8 (10,8)	10 (13,5)	0,7618
Una en el último año	36 (19,8)	18 (25,7)	14 (20,0)		15 (20,3)	13 (17,6)	
Una cada seis meses	21 (11,5)	4 (5,7)	10 (14,3)		11 (14,9)	13 (17,6)	
Una cada tres meses	25 (13,7)	8 (11,4)	7 (10,0)		9 (12,2)	14 (18,9)	
Una al mes	46 (25,3)	19 (27,1)	16 (22,9)		17 (23,0)	11 (14,9)	
Una a la semana	13 (7,1)	6 (8,6)	2 (2,9)		7 (9,5)	9 (12,2)	
Más de una a la semana pero	10 (5,5)	2 (2,9)	3 (4,3)		6 (8,1)	3 (4,1)	

menos de una al día					
Diariamente	3 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)

Los valores p obtenidos para los dos grupos (tabla 48) permiten evidenciar que no se presentó diferencia estadísticamente significativa en el comportamiento de la variable desenlace frecuencia de crisis, después del estudio, en ninguno de los grupos.

Se realizó la clasificación según el cambio de categoría, comparando la informada por cada paciente al finalizar el estudio con relación a la inicial y se tabuló en la tabla 49.

**Tabla 49. Clasificación por cambio de categoría en frecuencia de crisis.**

Frecuencia de crisis	Grupo intervención n=70 n (%)	Grupo control n=74 n (%)	Valor p
Disminuyó	34 (48,6)	31 (41,9)	0,4208
No hubo cambio	20 (28,6)	29 (39,2)	0,1789
Aumentó	16 (22,9)	14 (18,9)	0,5603

Como se puede observar en la Tabla 49 el comportamiento en cuanto al cambio de categoría de la frecuencia de crisis fue similar en ambos grupos, observando una tendencia a la disminución, sin ser significativa.

La realización de la prueba Chi cuadrado permitió establecer que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, para los cambios de categorías en la frecuencia de crisis, arrojando valores p mayores a 0,05 en todos los casos.

## 4.8 Análisis multivariado

La Tabla 50 muestra los coeficientes de correlación de Pearson de cada uno de los regresores cuantitativos con las variables respuesta. En ella se aprecia una clara asociación entre la diferencia de puntajes de la prueba para la depresión y las diferencias de los puntajes en cada componente del QOLIE-31; el efecto es

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

inversamente proporcional lo que indica que cambios pequeños en depresión están asociados con cambios altos en la calidad de vida de las pacientes con epilepsia. Se debe destacar también la asociación entre el número de horas diarias de sueño y la calidad de vida, que muestra que más horas de sueño están relacionadas con mayores cambios positivos de calidad de vida.

**Tabla 50. Coeficientes de correlación.**

Componente QOLIE-31	Años con epilepsia	Depresión	Edad	Horas de sueño	Numero de comorbilidades	Numero de otros medicamentos
Energía / Fatiga	0.00	-0.43***	-0.10	0.26**	-0.06	-0.11
Bienestar emocional	0.06	-0.43***	-0.06	0.22**	-0.11	-0.06
Funcionamiento social	0.09	-0.28***	-0.02	0.18*	0.11	0.09
Funcionamiento cognitivo	0.02	-0.32***	0.01	0.07	0.07	0.00
Efectos de los medicamentos	0.00	-0.18*	-0.06	0.03	-0.08	-0.12
Preocupación por las crisis	-0.08	-0.26**	-0.04	0.05	0.06	0.07
Calidad de vida en general	-0.02	-0.46***	-0.03	0.13	0.02	-0.03
Total	0.03	-0.53***	-0.05	0.22**	0.04	0.00

\*\*\* Correlaciones significativas entre 0% y 1%.

\*\* Correlaciones significativas entre 1% y 5%.

\* Correlaciones significativas entre 5% y 10%.

La tabla 51 muestra el resumen de la estimación de los modelos de regresión lineal seleccionados paso a paso para las diferencias de puntajes de cada componente del cuestionario QOLIE-31. En el caso de las diferencias para el componente de Efecto de la medicación ninguno de los regresores fue significativo. En general, los modelos estimados explican menos del 35% de la variabilidad de las diferencias de los puntajes, siendo más significativo el efecto en la diferencia total que en las diferencias por cada componente. Los resultados de las pruebas de Shapiro – Wilk y de Breush – Pagan indican que los modelos satisfacen los supuestos sobre los cuales están construidos y pueden ser usados para inferir.

Es evidente, en casi todas las variables explicadas, el efecto de los regresores diferencias en los puntajes de depresión e intervención. En el primer caso los signos negativos de los parámetros estimados ratifican el hecho que pequeños cambios en los puntajes de depresión aumentan la diferencia de los puntajes de

cada componente de la prueba QOLIE-31. El signo positivo de los coeficientes asociados a la intervención en el puntaje total y los componentes de energía, funcionamiento social, funcionamiento cognitivo y preocupación por las crisis, muestran que en promedio las pacientes de este grupo tienen un efecto positivo en la prueba QOLIE-31 luego del tratamiento.

**Tabla 51. Resumen de estimación de modelos para el cambio ( $\Delta$ ) en calidad de vida.**

Variables Independientes	Estimado	Valor t	F	R <sup>2</sup> Ajustado	Shapiro Wilk	Breush Pagan
<b>TOTAL</b>						
Intercepto	2.14	1.71.	40.4		1.00	4.43
Depresión	-0.56	-7.12***	Valor p=1.35e-14	0.36	Valor p=0.92	Valor p=0.92
Intervención	7.89	4.35***				
<b>ENERGÍA</b>						
Intercepto	-1.39	-2.39*	16.56		0.99	0.83
Depresión	-0.07	-5.04***	Valor p=2.91e-9	0.25	Valor p=0.75	Valor p=0.84
Intervención	0.86	2.59*				
Horas de sueño	0.24	2.77**				
<b>EMOCIONAL</b>						
Intercepto	1.35	3.63***	20.72		0.98	2.84
Depresión	-0.12	-6.14***	Valor p=1.29e-8	0.22	Valor p= 0.05	Valor p=0.24
Monoterapia	-1.24	-2.63**				
<b>FUNCIONAMIENTO SOCIAL</b>						
Intercepto	0.36	0.64	13.37		0.99	6.69
Depresión	-0.10	-2.96**	Valor p=4.83e-6	0.15	Valor p=0.84	Valor p=0.04
Intervención	3.02	3.74***				
<b>FUNCIONAMIENTO COGNITIVO</b>						
Intercepto	0.56	0.95	11.77		0.99	1.23
Depresión	-0.13	-3.59***	Valor p=1.87e-5	0.13	Valor p=0.66	Valor p=0.54
Intervención	2.30	2.68**				
<b>PREOCUPACIÓN POR LAS CRISIS</b>						
Intercepto	0.34	1.7.	9.021		0.99	0.29
Depresión	-0.04	-2.88**	Valor p=2.06e-4	0.10	Valor p=0.24	Valor p=0.86
Intervención	0.77	2.65**				
<b>CALIDAD DE VIDA</b>						
Intercepto	0.29	1.62	38.26	0.21	0.99	0.36

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

Depresión	-0.09	-6.19***	Valor p=6.24e-9	Valor p=0.19	Valor p=0.55
-----------	-------	----------	-----------------	--------------	--------------

\*\*\* Variables significativas entre 0% y 1%;

\*\* Variables significativas entre 1% y 5%;

\* Variables significativas entre 5% y 10%.

Se debe destacar dos hechos, el primero es que en el componente de energía resultó significativa la variable horas de sueño al día, mostrando que en promedio un aumento de una hora diaria de sueño aumenta 0.24 unidades la diferencia del puntaje QOLIE-31. El segundo, en el componente emocional, las pacientes que toman un solo anticonvulsivante disminuyen en promedio 1.24 unidades de diferencia, es decir, hay un menor efecto de cambio respecto de las que toman más de un anticonvulsivante.

## 5. Discusión

El propósito de realizar un ensayo clínico para evaluar el impacto de la aplicación del programa de atención farmacéutica fue generar información del mayor nivel de evidencia en nuestro campo de investigación, pues este tipo de estudios se considera el patrón de oro para la evaluación de intervenciones en salud. Si bien se contempla que la validez externa es una debilidad de los ensayos clínicos, consideramos que el haber realizado un diseño pragmático permitió darle mayor validez externa, aunque el ser solo en mujeres pudo disminuirla.

Según nuestro conocimiento éste es el primer ensayo clínico que investiga el impacto de la aplicación de un programa de atención farmacéutica en pacientes con epilepsia y los resultados obtenidos permiten demostrar que se logra optimizar la calidad de vida, las reacciones adversas, la depresión y la adherencia.

Se considera que la realización del estudio por una sola farmacéutica, entrenada en el manejo de pacientes con epilepsia y en la implementación de la atención farmacéutica, permitió realizar una intervención homogénea.

Debido al diseño del estudio se realizó la evaluación de los desenlaces a través de cuestionarios autocomunicados (PROs: patient-reported outcomes) que no requerían de interpretación por otros, para tratar de minimizar el sesgo del investigador(111). La farmacéutica sólo intervino cuando la paciente solicitaba explicación de alguna pregunta, lo cual ocurrió en muy pocas ocasiones.

### 5.1 Ejecución del ensayo clínico

En Colombia el Químico farmacéutico se ha enfocado tradicionalmente en la elaboración de medicamentos y no tiene contacto directo con los pacientes; en las droguerías no hay presencia del farmacéutico y los medicamentos son

dispensados por personal técnico, de manera que las pacientes no estaban familiarizadas con el papel asistencial del farmacéutico por lo cual, inicialmente, también se presentó cierta dificultad para explicarles el objetivo del estudio y algunas rehusaron participar, una de ellas respondió, ante la oferta del servicio, que “el único que podía revisar sus medicamentos era el médico” y no aceptó participar.

La aplicación de cinco cuestionarios resultó muy larga para la primera entrevista de manera que las pacientes finalizaban cansadas y con la idea de que así serían las entrevistas sucesivas; esto pudo estar relacionado con la pérdida del 20,9% de la muestra, pues cuando se las llamaba para recordarles las fechas de las citas manifestaban tener poca disponibilidad de tiempo.

Las pacientes que asistieron a las conferencias de educación para la salud manifestaron haber recibido nueva información, útil para su condición; adicionalmente pudieron hacer todas las preguntas que desearan, lo cual permitió enriquecer estos encuentros y compartir sus experiencias. La falta de tiempo para asistir a las conferencias, debida al trabajo o al estudio y las dificultades para el desplazamiento, tanto económicas como de acompañamiento, fueron complejas de manejar por parte de las pacientes.

El uso del diario de crisis no fue el esperado, la mayoría de las pacientes no lo llenaron según las indicaciones dadas, a pesar de recordarles en las entrevistas; esto pudo ser debido a que no lo habían utilizado anteriormente y no comprendieron la importancia de llenarlo para recopilar información relevante en la detección de los desencadenantes de sus crisis. Se esperaba que dada la inclusión de información de importancia en la contraportada del diario (calendario de las conferencias, fechas de las citas, datos de contacto con la investigadora principal), las pacientes lo iban a tener más presente para su diligenciamiento. Algunas pacientes manifestaron haberlo llenado, pero no lo entregaron porque lo extraviaron, de manera que solo el 37,5% (54/144) lo retornó al terminar el estudio. Esto también pudo ser debido a que el diario de crisis se les entregó al

finalizar la primera entrevista, después de cerca de una hora de consulta, con la aplicación de cinco cuestionarios, por lo cual las pacientes estaban cansadas y pudo ser que no entendieran el propósito del diario.

Inicialmente se estableció como criterio de inclusión haber tenido una crisis en el último año (85,2% cumplieron esta condición), enfocándonos hacia las pacientes con mayores dificultades en el control de la epilepsia, pero debido a que el ingreso de las pacientes fue muy lento, se decidió extender este criterio a al menos una crisis en los últimos tres años.

## 5.2 Población del estudio

En Colombia no se dispone de estadísticas de la población con epilepsia por lo cual se realizó la comparación con la población general y con estudios realizados en otros países con pacientes con epilepsia.

El porcentaje de mujeres sin pareja es mayor en la población del estudio (67,6%) que en la población colombiana (47,5%)(126) lo cual corresponde a lo registrado en la literatura, donde se ha encontrado que las mujeres con epilepsia tienen mayor dificultad para encontrar pareja y para conservarla(24)(127).

El promedio de años de estudio de nuestras pacientes fue de 12,1 años, superior al de la población de Bogotá que para esa misma época reportó un promedio de 10,5 años, según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud en Colombia (ENDS) 2010, realizado en mujeres en edad fértil (126). El resultado de nuestro estudio pudo ser superior debido a que se incluyeron pacientes mayores de 18 años mientras que en el ENDS 2010 se incluyeron mujeres mayores de 13 años.

Aunque la mayoría de las pacientes del estudio era de bajo nivel socioeconómico (89,7%), la distribución fue similar a la de la población de Bogotá, en donde el 84,7% pertenecen al nivel socioeconómico bajo; los niveles medio (7,9%) y alto (2,4%) también fueron similares a los de la población bogotana (9,4 y 5,9% respectivamente). La LICCE es una institución sin ánimo de lucro a la que pueden

acceder pacientes de escasos recursos económicos y posiblemente por esto sea mayor el porcentaje de pacientes de bajo nivel socioeconómico. Adicionalmente es de resaltar que el nivel socioeconómico bajo se asocia con menor calidad de vida en los pacientes con epilepsia(95).

El 15,9% de las pacientes estaban desempleadas mientras que la población colombiana presentaba un 11,8% de desempleo, esto concuerda con la literatura en donde se reporta que los pacientes con epilepsia presentan menores tasas de empleo que la población general(127)(128).

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia del 30 al 40% de los pacientes presentan epilepsia generalizada lo cual es muy similar en nuestro estudio en donde encontramos un 43,4% de pacientes con esta característica(88).

La mayoría de las pacientes del estudio no estaban utilizando ningún método anticonceptivo (51,4%) mientras que en la población colombiana sólo el 39% de las mujeres en edad fértil no utilizan métodos de planificación; esto puede ser debido al temor de la MCE alas interacciones que pueden tener los anticonceptivos con los FAC, a pesar de que ya se tiene establecido que pueden ser utilizados con seguridad en este tipo de pacientes, siempre y cuando se tenga en cuenta el tipo de FAC para su selección; también puede ser debido a que la mayoría de ellas no tenía pareja (67,6%) y a la disminución de la libido que se reporta en la literatura(81).

Llama la atención que el 72% de las pacientes presentaban alguna comorbilidad y sólo el 44% estaba tomando medicamentos para estas. Lo anterior puede ser debido al temor que manifiestan las pacientes de tomar otros medicamentos que puedan llegar a afectarles el tratamiento de la epilepsia, por ejemplo pacientes con cefalea o hipotiroidismo; también puede deberse a que estas comorbilidades sean RAMs como por ejemplo gastritis, temblor, obesidad o estreñimiento, que adicionalmente puede que no requieran un tratamiento farmacológico.

Se encontró que fenitoína y fenobarbital, FAC de primera generación, fueron desplazados por el levetiracetam y la lamotrigina que son medicamentos de segunda generación; cuando se preguntó a los neurólogos el porqué de este cambio explicaron que estaba relacionado con las RAMs, pues la fenitoína produce efectos cosméticos desagradables para la mujer como son el hirsutismo, la hiperplasia gingival y el engrosamiento de las facciones, por su parte el fenobarbital produce mayor depresión del SNC, afectando el estado de vigilia de las pacientes.

La mayoría de las pacientes estaba manejada con monoterapia (63,7%) que es lo más recomendado para el tratamiento de la epilepsia y está asociado con una mejor calidad de vida en estas pacientes(32)(34).

### **5.3 Calidad de vida relacionada con la salud**

Los valores iniciales de las medias del QOLIE-31 de las 182 pacientes que ingresaron al estudio no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre GI ( $53,59 \pm 15,31$  (DE)) y GC ( $55,53 \pm 15,44$  (DE)), encontrándose un valor  $p= 0,397$ , que era lo esperado al realizar la asignación aleatoria de las pacientes.

La media del QOLIE-31 para el grupo inicial de 182 pacientes fue  $54.56 \pm 15.36$  (DE), similar al encontrado por Almeida Souza Tedrus *et al*, con un valor de  $58.37 \pm 17.31$  (DE) para MCE en Brasil (2), donde la diferencia entre hombres y mujeres fue de 7.57 puntos, siendo estadísticamente significativa, con un valor  $p= 0.012$ . Un comportamiento similar se presentó en el estudio realizado por Alanis-Guevara *et al* en México, encontrando un valor de  $53.4 \pm 14.7$  (DE) para las MCE(129); en ambos estudios la CVRS fue menor para las mujeres con epilepsia (1).

Las medias del QOLIE-31 para los grupos iniciales cambiaron después de las pérdidas de las pacientes, por lo cual se realizó el análisis estadístico con los datos de las que permanecieron en el estudio, encontrando que a pesar de las

pérdidas, no se presentan diferencias estadísticamente significativas (valor  $p=0,0756$ ) aunque se observa una diferencia de 4,55 puntos, siendo menor la media inicial del GI ( $51,94 \pm 15,12(DE)$ ) (tabla 18).

La evaluación estadística de los puntajes finales del QOLIE-31, entre los grupos, permitió establecer que sí hay diferencia significativa (valor  $p=0,0319$ ) con incremento de la CVRS después de la aplicación del programa de AF al grupo intervención (tabla 20).

La evaluación del cambio ( $\Delta$ ) entre los puntajes iniciales y finales mostró que hay diferencia estadísticamente significativa en el grupo intervención (valor  $p < 0,001$ ), lo que no se observó en el grupo control (valor  $p=0,072$ ), confirmando que la intervención logró mejorar significativamente la calidad de vida en las mujeres con epilepsia (tabla 22 y figura 7).

El análisis individual de los siete componentes del QOLIE-31 permitió establecer que los cambios ( $\Delta$ ) fueron positivos en todos los casos y que siempre fueron mayores para el GI (tablas 24 y 25, figura 8). En todos los componentes del cuestionario se presentaron diferencias estadísticamente significativas, con excepción de los componentes de Bienestar emocional y Calidad de vida en general.

El componente de Calidad de vida en general se evalúa en escala visual análoga con las preguntas 1 y 30 del QOLIE-31 (Anexo 6), estas dos preguntas están hechas en forma poco específica y posiblemente por esto no permiten establecer el efecto de la intervención.

En los componentes de Funcionamiento social, Preocupación por las crisis y Funcionamiento cognitivo fue donde se presentaron los mayores cambios. Es posible que el efecto positivo sobre los componentes social y cognitivo de deba a las explicaciones y sugerencias dadas a las pacientes y sus familias acerca de la epilepsia, el uso adecuado de los medicamentos y los hábitos de vida (poder

tomar hasta 2 cervezas por celebración, asistir a reuniones nocturnas ajustando horarios para dormir siete horas seguidas, realizar actividades para el manejo del estrés, etc.). Se considera que una de las formas de medir el resultado de las intervenciones en hábitos de vida es la CVRS(37).

Recibir educación para la salud por parte del farmacéutico, tanto en las conferencias mensuales como en las entrevistas, poder hacer todas las preguntas que consideraran necesarias y resolver sus dudas, pudo llevar a las pacientes a reducir el miedo a las actividades sociales y disminuir el estrés de vivir con epilepsia.

A las pacientes se les entregó un folleto en el que se especificaba qué se debía hacer durante una crisis y qué no se debía hacer, cuándo llamar una ambulancia y se les explicaron las diferentes “tradiciones” que pueden ser nocivas para las personas con epilepsia; adicionalmente se les dio la oportunidad de aclarar las dudas con respecto a las crisis epilépticas y sus consecuencias. Consideramos que esta información fue de utilidad para disminuir la preocupación por las crisis en nuestras pacientes y sus familiares.

El incremento del componente de efecto de los medicamentos no fue tan notorio posiblemente debido a que un período de seis meses de seguimiento es muy corto para evaluar el beneficio de la optimización del tratamiento. Adicionalmente el QOLIE-31 incluye sólo tres preguntas para evaluar el efecto de los medicamentos y les da el menor peso (0,03) del cuestionario mientras que los componentes de funcionamiento social y cognitivo tienen once preguntas para evaluarlos y se les asigna el mayor peso (0,21 y 0,27 respectivamente)(109).

Al inicio del estudio la mayoría de las pacientes (72,9% del GI y el 63,5% del GC) se encontraba en la categoría de mala calidad de vida para el QOLIE-31 (tabla 26 y figura 9), según la clasificación reportada en el estudio de Miranda *et al*(110). Este comportamiento se mantuvo para el GC al final del estudio (54,1% valor  $p=0,1994$ ) mientras que para el GI el porcentaje disminuyó casi a la mitad (37,1%)

mostrando una diferencia significativa (valor  $p < 0,001$ ), permitiendo evidenciar el efecto positivo de la aplicación del programa de AF sobre la CVRS de las mujeres con epilepsia(130).

En nuestro ECCA encontramos un incremento de 12,44 puntos en el QOLIE-31 para el grupo intervención, el cual se considera clínicamente significativo de acuerdo con los estudios realizados por Borghs *et al* y Cramer *et al* del *Epilepsy Impact Project Group*, en los que establecieron un cambio mínimo importante de 10.7 puntos para el QOLIE-31 en pacientes que pasan a monoterapia, que es el más similar a las pacientes de nuestro estudio(124)(123).

En el grupo control se produjo un incremento de 2,61 puntos que no se considera clínicamente significativo; éste aumento pudo deberse a que al realizar la primera entrevista, según el método Dáder, las pacientes consultaban sus dudas con respecto al tratamiento y patologías a la farmacéutica, quién por razones éticas debía contestar a sus inquietudes y también corregirles en caso de encontrar errores en la administración de sus medicamentos, aunque esto llevara a la contaminación del grupo.

En un estudio antes-después realizado en adultos con epilepsia, por Fogg *et al*(102), evaluaron el efecto de una sola consulta de 30 minutos con el farmacéutico utilizando el QOLIE-10, y encontraron que la CVRS se incrementaba en 4,2 puntos ( $\pm 3,8$  IC del 95%); aunque son cuestionarios diferentes, en este estudio también se observó un aumento en la CVRS debido a una sola consulta con el farmacéutico, similar a lo que ocurrió en el GC.

Si bien la evaluación de nuestro ECCA se realizó por intención de tratar, quisimos adicionalmente averiguar el cambio ( $\Delta$ ) en el QOLIE-31 que presentaron las pacientes que asistieron a mínimo tres consultas del programa de AF (61/70), durante los seis meses del estudio, y encontramos que el incremento fue aún mayor ( $\Delta$  de 14,41 puntos (IC:11,37;17,45)); éste resultado nos resalta la importancia de tener continuidad en el proceso de AF.

Helde *et al* realizaron un ECCA para evaluar el cambio en la CVRS con la aplicación de un programa de enfermería a pacientes con epilepsia durante dos años, utilizando el QOLIE-89 que es un cuestionario similar al QOLIE-31 (101). En éste estudio encontraron un valor inicial de  $52,5 \pm 1,3$  (margen de error estandarizado MEE) y un cambio estadísticamente significativo a los dos años de  $2,3 \pm 7,0$  (MEE) en el GI y de  $1,5 \pm 7,2$  (MEE) para el GC. El aumento presentado no se considera un cambio clínicamente importante según Wiebe *et al*, quienes establecieron un CMI de 10,1 puntos para el QOLIE-89 (131).

En el estudio efectuado por Kanjanasilp *et al*, realizando AF a pacientes con epilepsia que estaban en tratamiento con fenitoína, durante seis meses, midieron la CVRS antes y después con el QOLIE-31 y encontraron que pasó de  $61,15 \pm 13,67$  (DE) a  $63,47 \pm 16,11$  (DE) mostrando un incremento de 2,32 puntos que aunque fue estadísticamente significativo, no alcanza a considerarse un cambio clínicamente importante (75).

El análisis de los resultados con respecto al tipo de tratamiento con FAC permitió observar que las pacientes en politerapia, del grupo intervención, eran las que estaban presentando los puntajes más bajos en calidad de vida y fueron en las que se presentó el mayor incremento en la CVRS después de la aplicación del programa de AF, sin ser estadísticamente significativo al compararlo con las pacientes en monoterapia (tabla 27).

Se evaluó la significancia clínica de la aplicación del programa de AF (tabla 28) para estimar la magnitud de la asociación y determinar el beneficio potencial del programa de AF, buscando cuantificar el tamaño del beneficio con el incremento en la calidad de vida de las pacientes. El RR encontrado nos permite afirmar que la posibilidad de obtener un cambio mínimo importante al aplicar el programa de AF al GI es de 2,17 veces la del GC; el resultado podría haber sido mayor si no hubiera operado el sesgo de confusión de realizarle AF al GC en la primera entrevista.

En el ECCA pragmático realizado por Uijl *et al*(33), para evaluar los cambios debidos al ajuste del tratamiento con FAC, por neurólogos, en 116 pacientes con epilepsia bien controlada, determinaron el efecto sobre la calidad de vida con el QOLIE-10. Para calcular la significancia clínica de la intervención consideraron como resultado positivo un incremento de al menos 0,5 veces la DE del dato inicial y no utilizaron el CMI del QOLIE-10; en estas condiciones la CVRS mejoró en el grupo intervención, encontrando un RR de 1,80 (IC 95% 1,04-3,12) y un NNT de 6; aunque al calcularse con otros parámetros no nos es posible hacer una comparación completa, observamos que el RR de nuestro estudio es mayor (2,173; IC 95%: 1,37; 3,44) y el NNT es menor (3,504), lo cual indicaría mejores resultados debidos a la intervención del farmacéutico. Adicionalmente en el estudio de Uijl *et al* no encontraron diferencias significativas en cuanto al cambio en las RAMs, como sí se evidenció en nuestro estudio (tabla 33, 34 y 35)

El cálculo del aumento absoluto del riesgo (RRA) nos permite afirmar que el 28,54% del incremento de la CVRS de las pacientes del GI se puede atribuir a la intervención (aplicación del programa de AF) y el resto a otras causas (el GC también aumentó en un 24%).

Al realizar el análisis de sensibilidad encontramos que tanto para el mejor escenario como para el peor escenario el valor de RR es mayor de uno, confirmando que la intervención sí sirve para mejorar la CVRS y que el resultado se debe a la aplicación del programa de AF.

El análisis de sensibilidad también nos permite evaluar el impacto de las pérdidas de las pacientes. Encontramos que los valores no fueron muy diferentes entre sí (RR para el peor escenario: 1,06 y para el mejor escenario: 3,22) de lo cual podemos deducir que las pérdidas no afectaron la validez del estudio.

El efecto de la intervención es notable porque nos permitió encontrar una diferencia clínica y estadísticamente significativa, a pesar de las pérdidas

que llevaron a una reducción importante en el tamaño de la muestra (y en la potencia del estudio).

El NNT de 3.5 es un buen resultado para una intervención en salud (<10) y permite recomendar la implementación de éste tipo de programas para la optimización de la calidad de vida de las pacientes con epilepsia, no obstante se deben realizar los estudios económicos del costo de esta intervención para poder tomar una decisión.

En el equipo multidisciplinar que atiende a las pacientes con epilepsia se incluye al neurólogo, al psicólogo, al psiquiatra, a la enfermera, al trabajador social, pero generalmente no se contempla al farmacéutico(62)(100) y teniendo en cuenta los resultados de éste estudio consideramos que debe incluirse al farmacéutico en el equipo de salud que atiende a las pacientes con epilepsia, para buscar la optimización del tratamiento y la mejoría en la calidad de vida de estas pacientes, como lo señala el metaanálisis realizado por Chisholm- Burns *et al*(132).

## 5.4 Reacciones adversas

Los resultados obtenidos de la evaluación de las RAMs con el AEP permiten establecer que sí hay diferencia estadísticamente significativa en el cambio ( $\Delta$ ) observado en las reacciones adversas comparando el grupo intervención con el grupo control (valor  $p < 0,001$ ), indicando una disminución de las RAMs atribuible a la aplicación del programa de AF (tabla 33). Éste era un resultado esperado de la intervención del farmacéutico, asociada con la optimización de los tratamientos (43).

En el ECCA pragmático realizado por Uijl *et al*(33), para evaluar los cambios debidos al ajuste del tratamiento con FAC, por neurólogos, determinaron el efecto sobre las RAMs con el cuestionario SIDAED (*SIDE effects of AED treatment*) y encontraron que éstas disminuyeron en el grupo intervención (RR 1,34 (IC 95% 0,87-2,05)), sin presentar diferencia significativa, como si se observó en nuestro estudio, aunque fue realizado con un cuestionario diferente.

Las medias de los puntajes iniciales del AEP y el 65,3% (94/144) de las pacientes, presentaban valores por encima de 45 puntos, indicando que la mayoría de la población inicial estaba presentando alta toxicidad con los anticonvulsivantes (tabla 31)(113). Teniendo en cuenta este resultado consideramos conveniente recomendar la realización de un tamizaje con el AEP que permita detectar a las pacientes que están presentando altos niveles de RAMs para darles el manejo apropiado(104)(133).

Las RAMs que presentaron mayores puntajes iniciales en el AEP fueron las asociadas con la depresión del sistema nervioso central, que se caracterizan por ser dependientes de la dosis y pueden ser manejadas con monitoreo de niveles plasmáticos y con ajustes de la dosificación del FAC. En un estudio realizado con anterioridad en la LICCE se encontró que sólo se le realizaba monitoreo de anticonvulsivantes al 32,1% de los pacientes que cumplían con algún criterio de inclusión según la ILAE (134), esto se relacionó con el hecho de que en esta institución no hay farmacéuticos y no se realiza la interpretación farmacocinética de los niveles séricos en forma habitual.

En el grupo intervención se encontró que las pacientes en politerapia presentaban mayores RAMs que las que estaban en monoterapia, esto coincide con el estudio realizado por Namaziet *al*,(22) en donde reportan diferencia estadísticamente significativa (valor  $p= 0.039$ ); esto no se observó en el grupo control (tabla 36).

La disminución del puntaje del AEP, al finalizar el estudio, fue menor para las pacientes que estaban en politerapia en ambos grupos, lo cual puede asociarse con la mayor complejidad para su manejo y el corto tiempo del estudio que en muchos casos no permitió alcanzar a finalizar las intervenciones farmacéuticas (tabla 36).

El análisis multivariado no permitió establecer una correlación entre las RAMs y la calidad de vida, posiblemente debido a que no se compararon valores totales de

los cuestionarios sino los cambios ( $\Delta$ ) entre los puntajes iniciales y finales. En un estudio transversal, multicéntrico, realizado por Lee *et al*(104) para establecer los predictores de la calidad de vida en pacientes con epilepsia encontraron que las RAMs fueron el factor con mayor fuerza de asociación, lo cual, como ya se mencionó, no se evidenció en nuestro estudio.

## 5.5 Depresión

Es de resaltar que aunque las pacientes del estudio registraban el diagnóstico de depresión en sus historias clínicas, encontramos que cerca de la mitad de ellas (49,3% del GI y 48,6% del GC, tabla 38) presentaban puntajes del CES-D iguales o superiores a 20, los cuales se asocian con síntomas depresivos de importancia clínica en los pacientes con epilepsia en Colombia(115). Esto puede ser un indicativo de la falta de manejo multidisciplinario que permita el tratamiento integral de las pacientes en la institución, pues la mayoría de ellas no tienen interconsulta con psiquiatría ni con psicología.

La evaluación estadística del cambio ( $\Delta$ ) en los puntajes del CES-D, para el grupo intervención y para el grupo control, permitió establecer que sí hay diferencia significativa (valor  $p= 0.01802$ ) con disminución de los síntomas depresivos,debida a la aplicación del programa de AF en el grupo intervención.

Al evaluar el cambio en la clasificación del CES-D entre el inicio y el final del estudio (tabla 38) se encontró que en el grupo intervención aumentó el número de pacientes en las que se disminuyeron los síntomas depresivos, llegando a presentar diferencia estadísticamente significativa (valor  $p= 0,0238$ ), mientras que esto no se observó en el grupo control (valor  $p= 0,8693$ ), adicionalmente se encontró que el 59,4% de las pacientes del grupo intervención presentaron una disminución en el puntaje del CES-D (valor  $p= 0,0241$ ) mientras que en el grupo control se presentó el comportamiento opuesto (valor  $p= 0,0457$ ) (tabla 39). Estos resultados nos permiten evidenciar que la aplicación del programa de AF tuvo un resultado positivo sobre la depresión.

Los resultados del análisis multivariado mostraron que la depresión fue la única variable explicativa que presentó clara asociación entre el cambio ( $\Delta$ ) del CES-D y el cambio ( $\Delta$ ) del QOLIE-31 (tabla 51).

En el estudio realizado por Zhao *et al*(82)se encontró asociación entre depresión y menor calidad de vida (valor  $p= 0,012$ ) con valores del QOLIE-31 de  $65,63 \pm 11,7$  para pacientes sin depresión, y de  $46,23 \pm 16,93$  para pacientes con depresión, siendo un comportamiento similar al presentado en nuestro estudio en el que las pacientes con CES-D inicial menor a 20 tuvieron un QOLIE-31 de  $62,15 \pm 13,35$  y las de CES-D mayor o igual a 20 presentaron un QOLIE-31 de  $45,95 \pm 12,74$  con un valor  $p < 0,001$  (tabla 41). Varios estudios recientes han mostrado esta misma asociación, llegando a afirmar que la depresión es el principal determinante de la calidad de vida, en pacientes con epilepsia(3)(105)(135)(136).

Al evaluar los resultados del AEP encontramos que las pacientes que presentaban síntomas depresivos de importancia clínica ( $CES-D \geq 20$ ) tenían mayores RAMs (AEP=  $52,86 \pm 7,78$ ), que aquellas que no los presentaban ( $43,77 \pm 9,10$ ) mostrando una diferencia estadísticamente significativa (valor  $p < 0,001$ ) (tabla 41). Un comportamiento similar se observó en el estudio realizado por Kwon y Park quienes encontraron que los pacientes con síntomas depresivos eran más propensos a reportar RAMs; adicionalmente reportaron que el predictor más fuerte de la calidad de vida en epilepsia era la depresión, no obstante su población era un poco diferente a la nuestra pues sólo incluyeron pacientes con monoterapia y epilepsia bien controlada(105).

Los cuestionarios iniciales también permitieron evidenciar que las pacientes con síntomas depresivos de importancia clínica ( $CES-D \geq 20$ ) presentaban menor adherencia, aunque esta variable no presentó diferencia estadísticamente significativa (valor  $p= 0,3503$ ) (tabla 41).

Al evaluar el cambio en los puntajes de los cuestionarios en el grupo intervención, clasificando según el punto de corte del CES-D (tabla 42) se encontró que las

pacientes con síntomas depresivos de importancia clínica presentaron mejor respuesta a la aplicación del programa de AF, mostrando diferencia estadísticamente significativa en el cambio del CES-D (valor  $p < 0,001$ ) y de la adherencia (valor  $p < 0,001$ ); también se evidenció un mayor incremento en el QOLIE-31 (valor  $p = 0,1422$ ) y una mayor disminución en el AEP (valor  $p = 0,1679$ ), siendo todos estos resultados positivos que se evidencian mejor en las pacientes con mayores niveles de depresión.

Al realizar la evaluación del comportamiento de los diferentes cuestionarios, clasificando según el punto de corte del CES-D inicial (tablas 43 y 44) se encontró que los mayores incrementos en calidad de vida y en adherencia los presentaron las pacientes del grupo intervención con  $CES-D \geq 20$ .

Estos resultado nos llevan a recomendar que, en caso de ser necesario priorizar la aplicación de este tipo de programas, se inicie con las pacientes que tengan valores del  $CES-D \geq 20$ .

Dada la asociación entre depresión y calidad de vida en epilepsia se recomienda incluir el tamizaje con el CES-D para detectar rápidamente a las pacientes que pueden tener esta comorbilidad y verificarlo posteriormente por métodos más específicos para darle el manejo adecuado (104).

Según nuestro conocimiento, de los cuestionarios utilizados en éste estudio, el único validado en Colombia es el CES-D.

## **5.6 Adherencia**

El estudio permitió demostrar que la aplicación del programa de AF llevó a mejorar la adherencia en el grupo intervención (valor  $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo control lo que se observó fue una disminución al finalizar los seis meses (tabla 45).

La falta de adherencia del grupo inicial (144 pacientes) fue del 62,6% siendo similar a los valores encontrados por Jones *et al* (59%) y por Sweileh *et al* (64%) con el test de Morisky *et al* (63)(66).

En el grupo intervención se observó diferencia en el comportamiento en cuanto al tipo de tratamiento con FAC, pues el incremento de la adherencia en las pacientes con monoterapia fue estadísticamente significativo con respecto a las que recibían politerapia (valor  $p < 0,001$ ). Lo anterior nos permite evidenciar un mayor impacto de la aplicación del programa de AF entre las pacientes que presentaban menor adherencia al inicio del estudio, que en nuestro caso fueron las que recibían monoterapia, no obstante no encontramos un ECCA similar al nuestro para realizar la comparación de estos resultados.

En nuestro estudio el test de Morisky *et al* reportó mayor falta de adherencia (63,8%) que el test de Haynes-Sackett (29,1%) siendo un comportamiento similar al presentado en el estudio realizado por Párraga *et al* que encontraron resultados muy diferentes al aplicar estos dos test para evaluar la adherencia en el tratamiento de la depresión (34,7% y 7,2% respectivamente).

Los valores dispares que obtuvimos al aplicar los dos cuestionarios para determinar la adherencia pueden ser debidos a que el test de Morisky *et al* puede llevar a sobreestimar el incumplimiento mientras que el de Haynes-Sackett puede subestimarlos (137).

En el estudio realizado por Davis *et al* (138) encontraron un 39% de pacientes con epilepsia que no eran adherentes al tratamiento, utilizando el método de la relación de los medicamentos retirados (MPR Medication Possesion Ratio) que es uno de los métodos más aceptados para la determinación de la adherencia (139). En nuestro caso se utilizaron los métodos indirectos, aplicando dos cuestionarios, por no disponer de los software y las bases de datos necesarias y adicionalmente porque el objetivo del estudio no era determinar la adherencia de las pacientes

sino el cambio producido al aplicar el programa de AF, que se pudo evidenciar con los cuestionarios utilizados.

En el estudio realizado por Pashal *et al* se encontró que la principal razón para no ser adherentes fue el olvido de la toma (68%) y se evidenció que las ayudas para recordarla (uso de pastilleros, registros para toma de medicamentos) sí sirvieron para mejorarla (69). Éste tipo de ayudas se entregaron a nuestras pacientes y fueron reconocidas por ellas como un buen aporte para el cumplimiento de su tratamiento. En el estudio efectuado por Gabr y Shams también encontraron que la principal razón para la falta de adherencia era el olvido de la toma del FAC (71).

En el estudio de Paschal *et al* reportaron que el 68% de las pacientes consideraron que les ayudó que el médico les explicara claramente la epilepsia y el tratamiento (69) y ésta fue parte de la intervención que realizó el farmacéutico durante las entrevistas y las conferencias del programa de educación de nuestro estudio. En este sentido el estudio realizado por Hovinga *et al* también señala que los programas orientados al paciente y las estrategias claras de comunicación para promover el autocuidado, son esenciales para mejorar los tratamientos de los pacientes con epilepsia (67).

## **5.7 Monitorización de anticonvulsivantes**

El objetivo de realizar el monitoreo de anticonvulsivantes fue evaluar su aporte en la optimización del tratamiento y para esto analizamos los datos de las catorce pacientes a quienes se les efectuó el monitoreo y se les alcanzó a realizar la intervención farmacéutica (tabla 47), encontrando que se mejoró la calidad de vida con un incremento de casi cuatro puntos en la media del QOLIE-31, sin presentar diferencia estadísticamente significativa (valor  $p= 0,4518$ ) posiblemente debido al pequeño número de pacientes.

La calidad de vida inicial para las 14 pacientes que recibieron la intervención era menor ( $48,41 \pm 12,38$ ) que las del grupo restante ( $52,83 \pm 15,70$ ), lo que puede

relacionarse con la necesidad del monitoreo de anticonvulsivantes. Los resultados en cuanto a depresión, reacciones adversas y adherencia no presentaron diferencias significativas con relación al grupo restante de las 56 pacientes del GI, si bien el tamaño de la muestra es pequeño para poder observar una tendencia en el comportamiento de estas variables.

Las concentraciones plasmáticas, calculadas a partir de los datos del laboratorio clínico, mostraron que la mayoría de ellas estaban por fuera de los rangos de referencia (26/40, 65%), evidenciando la necesidad de realizar monitoreo a estas pacientes. Adicionalmente encontramos que si no se hubieran realizado los cálculos farmacocinéticos, el 53,8% (14/26) de estos niveles corresponderían a valores dentro de los rangos de referencia, que podrían haberse interpretado inadecuadamente por el médico e inducir a un mal manejo (140).

Los resultados de los niveles séricos obtenidos en nuestro estudio fueron similares a los del estudio realizado por Harivenkatesh *et al* (141) en un centro de tercer nivel para el manejo de la epilepsia, en donde hallaron que el 21% de los niveles se encontraban por encima del rango de referencia, el 41% dentro del rango de referencia y el 38% por debajo. En nuestro estudio fueron de 32,5%, 35,0% y 32,5% respectivamente, observando una mayor tendencia hacia las concentraciones por encima del rango de referencia.

En cuanto al nivel de aceptación de las recomendaciones generadas a partir del monitoreo se encontró un comportamiento similar al reportado en el estudio de Lertsinudom *et al* (74) realizado en una clínica de epilepsia, en donde se aceptaron el 77,95%, presentaron aceptación parcial en el 11,03% y no aceptaron el 7,48% de las recomendaciones, mientras que en nuestro estudio fue del 82,4%, 5,9% y 11,8% respectivamente.

La realización del monitoreo de fármacos es un proceso prolongado que se inicia detectando a aquellas pacientes que cumplen algún criterio de inclusión según la ILAE (31) para entregarles la orden de toma de la muestra de sangre, junto con las

instrucciones para realizarla correctamente. Esto puede hacerse en la primera entrevista, en los casos en que es muy clara la condición de la paciente, o puede requerir la revisión de la información para solicitar el monitoreo en la segunda entrevista (uno o dos meses después). La toma del nivel sérico depende de la disponibilidad de tiempo de la paciente, mientras que la entrega de los resultados por parte del laboratorio clínico es rápida, gracias a las técnicas analíticas utilizadas y al envío de información por internet. La interpretación farmacéutica también puede requerir revisión de literatura y análisis de información para la elaboración de la intervención farmacéutica, sea para entregar al médico o a la paciente. Una vez entregada la intervención se debe esperar un tiempo para que se acojan o no las recomendaciones del farmacéutico y se llegue a realizar una modificación del tratamiento. Como se puede evidenciar este es un proceso largo que requiere tiempo para llegar a obtener resultados.

Consideramos que este es un objetivo que requería un mayor tiempo para su evaluación, pues los seis meses del estudio fueron muy cortos y es posible que por esto no se haya logrado evidenciar un cambio en las variables desenlace de nuestras pacientes.

## **5.8 Frecuencia de crisis**

No se presentó una disminución significativa de la frecuencia de crisis, esto pudo deberse al tiempo corto del estudio y a que la clasificación utilizada terminó siendo muy compleja para ser autodiligenciada por las pacientes.

En ninguno de los diferentes estudios encontrados en los que evaluaron frecuencia de crisis utilizaron la misma clasificación de nuestro estudio, por lo cual no pudimos comparar directamente nuestro resultado, pero presentamos datos de frecuencia de crisis evaluada por otros métodos.

En el ECCA pragmático realizado por Uijl el al(33) para establecer el efecto del ajuste de los tratamientos anticonvulsivantes, por neurólogos, determinaron como desenlaces principales calidad de vida y RAMs y como desenlaces secundarios

eventos adversos y frecuencia de crisis. Si bien en este estudio encontraron diferencias en la calidad de vida (ver 5.3), no llegaron a observar una disminución significativa en la frecuencia de crisis (RR= 1,64; IC= 0,81-3,33), no obstante la forma de medir la frecuencia de crisis fue diferente a la nuestra, pues señalan que contaron el número de crisis presentadas durante el estudio, sin aplicar una escala específica. Es posible que en este estudio tampoco hayan observado diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de crisis debido a que hicieron un seguimiento de siete meses.

En el estudio prospectivo realizado por Kanjanasilpet *et al* (75) aplicando AF y TDM durante seis meses, a pacientes con epilepsia tratados con fenitoína, sí encontraron diferencia estadísticamente significativa (valor  $p < 0,01$ ) en cuanto a la frecuencia de crisis. En el mencionado estudio no es muy clara la forma como evaluaron la frecuencia de crisis aunque señalan que lo hicieron contando las crisis desde seis meses antes de iniciar el estudio y utilizando el diario de crisis. En nuestro estudio las pacientes nunca habían utilizado el diario de crisis y sólo el 37,5% de ellas lo devolvió al finalizar los seis meses. Si bien el tiempo del estudio fue el mismo de nuestro ECCA es posible que la forma de evaluación que utilizaron para la frecuencia de crisis, estableciendo sólo cuatro categorías, en donde se contemplaba el tipo de crisis, pudiera llevarlos a hacer un seguimiento más objetivo de este desenlace. Adicionalmente la población de este estudio es diferente a la nuestra pues el 92,3% de sus pacientes presentaban crisis tónico clónicas generalizadas, mientras que en nuestro estudio sólo el 51,1% de las pacientes presentaba este tipo de crisis.

## 6. Conclusiones

El estudio permitió demostrar que la intervención del farmacéutico, a través de la aplicación del programa de atención farmacéutica llevó a una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la calidad de vida de las mujeres con epilepsia.

El NNT encontrado permite recomendar la implementación de este programa de atención farmacéutica por el beneficio adicional que se obtendría en la calidad de vida de las pacientes con epilepsia.

Se evidenció una disminución estadísticamente significativa de las reacciones adversas debida a la aplicación del programa de atención farmacéutica.

La intervención farmacéutica logró disminuir significativamente la depresión en las pacientes del estudio.

La depresión fue la única variable explicativa que presentó clara asociación con el cambio ( $\Delta$ ) en la calidad de vida de las mujeres con epilepsia.

La adherencia se incrementó significativamente después de la aplicación del programa de atención farmacéutica.

La calidad de vida de las pacientes con epilepsia se incrementó después de la realización del monitoreo de anticonvulsivantes sin presentar diferencia significativa.

No se observó una modificación estadísticamente significativa en la frecuencia de las crisis posiblemente debido a la complejidad de la clasificación usada para su cuantificación.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio consideramos que debe incluirse al farmacéutico en el equipo de salud que atiende a las pacientes con

epilepsia, para buscar la optimización del tratamiento y la mejoría en la calidad de vida, las reacciones adversas, la depresión y la adherencia de estas pacientes.

Las instituciones que atienden a mujeres con epilepsia deben implementar programas de atención farmacéutica, como medidas de salud pública para mejorar la atención sanitaria de estas pacientes.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Yue L, Yu P, Zhao D, Wu D, Zhu G, Wu X, et al. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav.* 2011 Dec;22(4):692–6.
2. Tedrus GM de AS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013 Jun;71(6):385–91.
3. Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Azechi M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009 Jan;83(1):58–65.
4. Szaflarski JP, Szaflarski M. Seizure disorders, depression, and health-related quality of life. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5(1):50–7.
5. Norsa'adah B, Zainab J, Knight A. The quality of life of people with epilepsy at a tertiary referral centre in Malaysia. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11(1):143.
6. Téllez-Zenteno JF, Nguyen R, Hernández-Ronquillo L. Lesiones, accidentes y mortalidad en epilepsia: Una revisión de sus prevalencias, factores de riesgo y prevención. *Rev Investig Clínica.* 2010 10;62(5):466–79.
7. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet* [Internet]. 2014 Sep [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614604566>
8. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach: Estimation of the Burden of Epilepsy. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):883–90.
9. Reddy D. Pharmacotherapy of catamenial epilepsy. *Indian J Pharmacol.* 2005;37(5):288.
10. Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic Profile and Classification of Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):193–201.
11. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología.* 2011 Nov;26(9):548–55.
12. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Res.* 2009 Jul;85(1):31–45.
13. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470–2.

14. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.
15. Juan M.<sup>a</sup> Mercadé Cerdá. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012. 236 p.
16. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2012.
17. Begum S, Thomas SV. Women with epilepsy in reproductive age group: special issues and management strategies. J Assoc Physicians India. 2013 Aug;61(8 Suppl):48–51.
18. Dworetzky BA, Townsend MK, Pennell PB, Kang JH. Female reproductive factors and risk of seizure or epilepsy: Data from the Nurses' Health Study II: Reproductive Factors and Seizure/Epilepsy. Epilepsia. 2012 Jan;53(1):e1–4.
19. Mauri Llerda JA, Suller Marti A, de la Peña Mayor P, Martínez Ferri M, Poza Aldea JJ, Gomez Alonso J, et al. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano. Neurología [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jan 27]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314001716>
20. Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, Martínez-Juárez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. Seizure. 2012 Oct;21(8):588–94.
21. Sahota P, Prabhakar S, Kharbanda PS, Bhansali A, Jain V, Das CP, et al. Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: A cross-sectional study. Epilepsia. 2008 Dec;49(12):2069–77.
22. Namazi S, Borhani-Haghighi A, Karimzadeh I. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran. Clin Neuropharmacol. 2011 Feb;1.
23. Mei PA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CAM. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. Arq Neuropsiquiatr. 2006 Jun;64(2a):198–201.
24. Gopinath M, Sarma PS, Thomas SV. Gender-specific psychosocial outcome for women with epilepsy. Epilepsy Behav. 2011 Jan;20(1):44–7.
25. O'Connor Sunila E, Zupanc Mary L. Women and Epilepsy. J Pediatr Pharmacol Ther. 2009 Dec;14(4):212–20.
26. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurology. 2003 Sep 1;61(Issue 6, Supplement 2):S2–15.

27. Craiu D. Implications of Sex Hormones in the Treatment of Women with Epilepsy: Catamenial Epilepsy. *Acta Endocrinol Buchar.* 2014;10(1):102–17.
28. Crawford P. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia.* 2005 Nov;46(s9):117–24.
29. Jackson M. Epilepsy in women: a practical guide to management. *Pract Neurol.* 2006 Jun 1;6(3):166–79.
30. O'Brien MD. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J.* 2005 May 1;81(955):278–85.
31. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008 Jul;49(7):1239–76.
32. Manan MM, Rusli RA, Ang WC, Al-Worafi YMA, Ming LC. Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalised epileptic patients: Pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy. *J Pharm Pract Res.* 2014 Sep;44(3):83–8.
33. Uijl SG, Uiterwaal CSPM, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, et al. Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol.* 2009 Nov;16(11):1173–7.
34. Pirio Richardson S, Farias ST, Lima III AR, Alsaadi TM. Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2004 Jun;5(3):343–7.
35. Wells, Barbara G. D, Joseph T., Schwinghammer, Terry L. H, Cindy W. *Pharmacotherapy Handbook.* 6th Edition. McGraw-Hill; 2006. 888 p.
36. I. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep 1;8(3):254–67.
37. Dojcinov I., Marson AG., Kerr M. BJ. Non-pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005502. DOI: 10.1002/14651858.CD005502.pub2; 2011 [cited 2015 Jan 2]. Available from: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD005502>
38. Dworetzky BA, Bromfield EB, Townsend MK, Kang JH. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II. *Epilepsia.* 2010 Feb;51(2):198–205.
39. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets. *Epilepsy Behav.* 2013 Mar;26(3):440–9.

40. Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena M, Garcia-Delgado A, Faus M. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. *Curr Pharm Des.* 2004 Dec 1;10(31):3947–67.
41. Mikeal RL, Brown TR, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1975 Jun;32(6):567–74.
42. Brodie DC PP, Poston JW. Societal needs for drugs and drug related services. *Am J Pharm Ed.* 1980;44:276–8.
43. Hepler CD. Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy.* 2004 Nov;24(11):1491–8.
44. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990 Mar;47(3):533–43.
45. Organización Mundial de la Salud, Federación Internacional Farmacéutica. Desarrollo de la práctica de farmacia Centrada en la atención del paciente [Internet]. 2006. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14094s/s14094s.pdf>
46. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
47. Faus MJ. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharm.* 2000;41(1):137–43.
48. Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy.* 2006 Nov;26(11):1578–86.
49. Grupo de Expertos de Foro de Atención Farmacéutica. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
50. Organización Mundial de la Salud. El papel del farmacéutico en el sistema de atención en salud. Informe de la reunión de la Organización Mundial de la Salud. Tokio, Japón. 1993. *Ars Pharmaceutica.* 1995;36:285–92.
51. European Declaration on Epilepsy. Heidelberg. [Internet]. WHO; 1998 [cited 2006 Aug 20]. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/media/en/82.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/en/82.pdf)
52. Hepler CD. A dream deferred. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Aug 15;67(16):1319–25.
53. COMITÉ DE CONSENSO. Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5–17.

54. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2010.
55. Fernández-Llimós F FM. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes.” *Am J Health-Syst Pharm*. 2005 Nov 15;62:2348–50.
56. Sabater-Hernández D, Silva- Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3rd Ed. Granada: La Gráfica S.C.And Granada; 2007. 3rd ed. Granada, España.: La Gráfica S.C.And. Granada; 2007. 128 p.
57. WONCA Classification Committee. An international glossary for general/ family practice. *Fam Pract*. 1995;12(3):341–69.
58. Sabater D., Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*. 2005;3(2):90–7.
59. May TW, Pfäfflin M, Coban I, Schmitz B. Frauen mit Epilepsie: Befürchtungen, Wissen, Beratungsbedarf: Ergebnisse einer Querschnittstudie bei Patientinnen in ambulanter Behandlung. *Nervenarzt*. 2009 Feb;80(2):174–83.
60. Koshy S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy: Management of patients with epilepsy. *Int J Pharm Pract*. 2012 Feb;20(1):65–8.
61. Sabine Weil CD, Soheyl Noachtar. The Treatment of Women With Epilepsy. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2010 Nov 12;107(45):787–93.
62. Sabaté E, World Health Organization, editors. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
63. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*. 2006 Oct;15(7):504–8.
64. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav EB*. 2002 Aug;3(4):338–42.
65. M. Enríquez-Cáceres MS-S. Incumplimiento farmacológico en pacientes con epilepsia. *Rev Neurol*. 2006 Mar;42(11):647–54.
66. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, Taha ASA, Sawalha AF, Zyoud SH, et al. Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011 Jul;21(3):301–5.
67. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, Wheless JW, Phelps SJ, Sheth RD, et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: Survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav*. 2008 Aug;13(2):316–22.

68. Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):501–9.
69. Paschal AM, Rush SE, Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav*. 2014 Feb;31:346–50.
70. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, Martos-Méndez MJ, Bretones-Nieto B. Factores vinculados a la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria y no refractaria. *Rev Neurol*. 2011 Jun;53(12):721–8.
71. Gabr WM, Shams MEE. Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J*. 2015 Jan;23(1):33–40.
72. Shams MEE, Barakat EAME. Measuring the rate of therapeutic adherence among outpatients with T2DM in Egypt. *Saudi Pharm J*. 2010 Oct;18(4):225–32.
73. Losada-Camacho M. Preliminary results of a pharmacotherapeutic follow-up program in women with epilepsy in Bogotá, Colombia. *Vitae*. 2011 Sep;18(Suppl 1):S 49–50.
74. Lertsinudom S, Chaiyakum A, Tuntapakul S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S, Tiamkao S, et al. Therapeutic drug monitoring in epilepsy clinic: a multi-disciplinary approach. *Neurol Int [Internet]*. 2014 Dec 16 [cited 2015 Feb 12];6(4). Available from: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/5620>
75. Juntip Kanjanasilp YP, Sayam Kaewvichit RMER. Pharmaceutical Care Improved Outcomes in Epileptic Patients. *CMU J Nat Sci*. 2008;7(1):33–45.
76. Fayers P, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2013. 568 p.
77. WHO. WHOQOL measuring quality of life [Internet]. World Health Organization; 1997. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf)
78. Schipper H. CJ, Powell V. Definition and conceptual problems. In: Bert Spilker, editor. *Quality of Life Assessments in Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1990. p. 12–25.
79. Carla Cristina Castrillón Ocampo. *Implantación generalizada del Servicio de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria y evaluación de sus resultados en salud: evaluación clínica, económica y humanística del servicio [Internet] [Doctoral]*. [Granada, España.]: Universidad de Granada; 2013. Available from: <http://hdl.handle.net/10481/31314>
80. Deshpande P, Sudeepthi BI, Rajan S, Abdul Nazir C. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(4):137.

81. Albuquerque M de, Cukiert A. *Epilepsia e Qualidade de Vida*. Sao Paulo: Alaúde; 2007. 350 p.
82. Zhao T, Sun M, Yu P, Zhu G, Tang X, Shi Y, et al. Evaluation of clinical aspects and quality of life as risk factors for depression in patients with epilepsy. *Seizure*. 2012 Jun;21(5):367–70.
83. Schachter SC. Epilepsy: Quality of Life and Cost of Care. *Epilepsy Behav*. 2000 Apr;1(2):120–7.
84. Berto P. Qualità della vita nei pazienti epilettici e impatto dei trattamenti. *PharmacoEconomics Ital Res Artic*. 2003 Jul;5(2):95–117.
85. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):792–802.
86. Mei PA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CA. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Jun;64(2-A):198–201.
87. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2008;22(9):739–60.
88. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 Mar;369(9566):1016–26.
89. Schmidt D. Efficacy of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc*. 2011 Jan;11(1):9–11.
90. Rubio M, Lizán L, Badia X, Escartín-Siquier AE, López-Trigo J, Rufo-Campos M, et al. [Cost-minimisation analysis of the pharmacological treatment of epilepsy in Spain]. *Rev Neurol*. 2006 Mar 1;42(5):257–64.
91. May TW. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patient's view. *Epileptology*. 2013 Mar;1(1):46–54.
92. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in adults with a chronic physical health problem [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Available from: <http://www.nccmh.org.uk/downloads/DCHP/CG91QuickRefGuide.pdf>
93. De Souza EAP, Salgado PCB. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2006 Feb;8(1):232–8.
94. Miller JM, Kustra RP, Vuong A, Hammer AE, Messenheimer JA. Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs*. 2008;68(11):1493–509.

95. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1051–8.
96. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4:11–9.
97. Enra Mehmedika-Suljic. How Much Stigma can Influence the Development of Depression in Epilepsy? *Mater Sociomed*. 2009;21(1):24–8.
98. Johnson JA. Drug-Related Morbidity and Mortality: A Cost-of-Illness Model. *Arch Intern Med*. 1995 Oct 9;155(18):1949.
99. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1997 Mar 1;54(5):554–8.
100. Elliott JO, Richardson VE. The biopsychosocial model and quality of life in persons with active epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Dec;41:55–65.
101. Helde G, Bovim G, Bråthen G, Brodtkorb E. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: A randomized, controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2005 Nov;7(3):451–7.
102. Fogg A, Staufenberg EF, Small I, Bhattacharya D. An exploratory study of primary care pharmacist-led epilepsy consultations: Pharmacist-led epilepsy consultations. *Int J Pharm Pract*. 2012 Oct;20(5):294–302.
103. Kim S-K, Park S-P, Kwon O-Y. Impact of depression and anxiety on adverse event profiles in Korean people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015 May;46:185–91.
104. Lee S-J, Kim J-E, Seo J-G, Cho YW, Lee J-J, Moon H-J, et al. Predictors of quality of life and their interrelations in Korean people with epilepsy: A MEPSY study. *Seizure*. 2014 Oct;23(9):762–8.
105. Kwon O-Y, Park S-P. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behav*. 2011 Mar;20(3):528–32.
106. S.H. Shaafi Sheida. Quality of life in the epileptic patients. *Eur Psychiatry*. 2008;23(Suppl 2):S 395.
107. Rufo Campos M. CÓMO AFRONTAR LA EPILEPSIA Una guía para pacientes y familiares. *Entheos*; 2005.
108. Xavier Torres SA, Susana Araya J de P. The Spanish Version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-3 1): Translation, Validity, and Reliability. *Epilepsia*. 1999 Nov 9;40(9):1299–304.
109. Vickrey B PK, Hays R HB, Cramer JA MK, Devinsky O. Quality of Life in Epilepsy QOLIE-31 (version 1.0): Scoring Manual and Patient Inventory. [Internet]. Santa

- Monica, CA: RAND; 1993. Available from: [http://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys\\_tools/qolie/qolie31\\_scoring.pdf](http://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/surveys_tools/qolie/qolie31_scoring.pdf)
110. Miranda G MF, Arceo ME. La calidad de vida de los pacientes epilépticos determinada por la aplicación de la escala QOLIE-31. *Neurol Neurocir Psiquiat*. 2007;40(2):50–5.
  111. Nixon A, Kerr C, Breheny K, Wild D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment in epilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):38.
  112. Carreño M, Donaire A, Falip M, Maestro I, Fernández S, Nagel AG, et al. Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Jun;15(2):154–9.
  113. Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10 Suppl 4):S9–12.
  114. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977 Jun;1:385–401.
  115. Campo-Arias A, Díaz-Martínez LA, Rueda-Jaimes GE, Cadena-Afanador LP, Hernández NL. Psychometric properties of the CES-D scale among colombian adults from the general population. *Rev colomb Psiquiat*. 2007 Dic;36(4):664–74.
  116. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, Epilepsy Impact Project Group. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2003 Oct;4(5):515–21.
  117. Haynes RB TD, Sackett DL, editors. *Compliance in Health Care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. 1-7 p.
  118. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
  119. Cramer JA, Brandenburg NA, Xu X, Vera-Llonch M, Oster G. The impact of seizures and adverse effects on global health ratings. *Epilepsy Behav*. 2007 Sep;11(2):179–84.
  120. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008 Dec 30;337(nov11 2):a2390–a2390.
  121. Calvert M, Brundage M, Jacobsen PB, Schünemann HJ, Efficace F. The CONSORT Patient-Reported Outcome (PRO) extension: implications for clinical trials and practice. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):184.
  122. The R Foundation for Statistical Computing. [Internet]. 2013. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/gregmisc/index.html>.

123. Borghs S, de la Loge C, Cramer JA. Defining minimally important change in QOLIE-31 scores: Estimates from three placebo-controlled lacosamide trials in patients with partial-onset seizures. *Epilepsy Behav.* 2012 Mar;23(3):230–4.
124. Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Quality of life improvement with conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2004 Apr;5(2):224–30.
125. García-Peñas JJ, Fournier-Del Castillo MC, Domínguez-Carral J. Epilepsy and cognition: the role of antiepileptic drugs. *Rev Neurol.* 2014 Feb 24;58 Suppl 1:S37–42.
126. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud en Colombia 2010 [Internet]. 2010. Available from: <http://www.profamilia.org.co/encuestas/Profamilia/Profamilia/images/stories/documentos/Profamilia-Informe-Prensa-2010.pdf>
127. Ak PD, Atakli D, Yuksel B, Guveli BT, Sari H. Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav.* 2015 Sep;50:50–4.
128. Brusturean-Bota E, Coadă CA, Buzoianu AD, Perju-Dumbravă L. Assessment of quality of life in patients with epilepsy. *Hum Vet Med.* 2013 Oct;5(3):82–7.
129. Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, López-Ayala T, López-Meza E, López-Gómez M. Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Nov;7(3):481–5.
130. Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2002 May;43(5):535–8.
131. Wiebe S. Clinically important change in quality of life in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Aug 1;73(2):116–20.
132. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US Pharmacists' Effect as Team Members on Patient Care: Systematic Review and Meta-Analyses. *Med Care.* 2010 Oct;48(10):923–33.
133. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology.* 2004 Jan 13;62(1):23–7.
134. Losada-Camacho M, Cepeda de Romero B. Evaluación del monitoreo de anticonvulsivantes en un centro de referencia para el tratamiento de la Epilepsia en Bogotá. *Rev Col Cienc Quím Farm.* 2003 May;32(1):37–44.
135. Park S-P, Song H-S, Hwang Y-H, Lee H-W, Suh C-K, Kwon S-H. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010 Aug;18(4):455–9.
136. Mehta S, Tyagi A, Tripathi R, Kumar M. Study of inter-relationship of depression, seizure frequency and quality of life of people with epilepsy in India. *Ment Illn*

- [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2015 Aug 26];6(1). Available from: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/mi/article/view/5169>
137. Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Atención Primaria* [Internet]. 1997 Abril;19(7). Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-validez-6-metodos-indirectos-valorar-14530>
138. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*. 2008 Mar;49(3):446–54.
139. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug;15(8):565–74.
140. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in Blood-level Monitoring: Reexamining Its Role in the Treatment of Epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Aug;41(s8):S6–15.
141. Harivenkatesh N, Haribalaji N, David DC, Kumar CMP. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in a Tertiary Care Hospital in India: *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(1):1–5.

## 8. Publicaciones y comunicaciones a congresos:

### 8.1 Artículos en revistas científicas:

- Losada-Camacho M, Guerrero-Pabon MF, Garcia-Delgado P, Martínez-Martinez F. Impact of a pharmaceutical care programme on health-related quality of life among women with epilepsy: a randomised controlled trial (IPHIWWE study). *Health and Quality of Life Outcomes* 2014; 12:162. doi:10.1186/s12955-014-0162-8. <http://www.hqlo.com/content/12/1/162>.

### 8.2 Comunicaciones a congresos

- Losada-Camacho M, Guerrero-Pabon MF, Garcia-Delgado P, Martínez-Martinez F. Impacto de un programa de atención farmacéutica sobre la depresión en mujeres con epilepsia: ensayo clínico controlado pragmático. *Vitae* 2013. 20(1): S95-S100. ISSN 0121- 4004. [Comunicación oral]II Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Medellín, septiembre de 2013.
- Losada-Camacho M, Garcia-Delgado P, Martínez-Martinez F. Experiencias en la realización de un ensayo clínico de atención farmacéutica para mujeres con epilepsia en Colombia. XV Congreso de la Federación Farmacéutica Suramericana. Cartagena, Colombia, agosto del 2012.
- Losada-Camacho M. Resultados preliminares de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en mujeres con epilepsia en Bogotá, Colombia. *Vitae* 18 (Supl. 1); 2011. pp.S49- S50. ISSN 0121-4004 / ISSN 2145-2660. I Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Medellín, septiembre de 2011.

### **8.3 Premios**

- Segundo puesto al trabajo "Efecto de un programa de atención farmacéutica en la depresión en mujeres con epilepsia: ensayo clínico controlado pragmático" en el II Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Medellín, septiembre de 2013.

## 9. Anexos

## 9.1 Anexo1. Registro para toma de medicamentos

Registro para toma de medicamentos						
Nombre: _____		Fecha de nacimiento: _____		Fecha de elaboración: _____		
Medicamento		Tomado para...	¿Cuándo debo tomarlo? (Cuantos / a que hora)			Instrucciones especiales
Nombre	Presentación		Mañana	Medio día	Noche	

**Nota:** los medicamentos deben tomarse acompañados de un vaso completo de agua y todos los días a la misma hora.

Este registro se suministra para información general y no substituye las indicaciones médicas. Debe ser actualizado cada vez que se realice algún cambio en el tratamiento.

Este formato está basado en el desarrollado por la American Pharmacists Association and the National Association of Chain Drug Stores Foundation.

## 9.2 Anexo 2. Formato de primera entrevista.

FORMATO DE PRIMERA ENTREVISTA  
SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO LICCE. ISRCTN46864306- CEI-A1

DATOS DEL PACIENTE # \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Teléfonos: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ tiempo compl: \_\_\_\_\_ ½ tiempo \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltera \_\_\_\_\_ Casada \_\_\_\_\_ Separada \_\_\_\_\_ U.Libre \_\_\_\_\_ Viuda \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

Escolaridad: Primaria \_\_\_\_\_ Secundaria \_\_\_\_\_ Técnico \_\_\_\_\_ Universitaria \_\_\_\_\_ Posgrado \_\_\_\_\_

Institución: \_\_\_\_\_ Médico: \_\_\_\_\_ EPS: \_\_\_\_\_

### PROBLEMAS DE SALUD

1. \_\_\_\_\_

Inicio: \_\_\_\_\_ control \_\_\_\_\_ Preocupa \_\_\_\_\_

Tipo de crisis: TCG \_\_\_\_\_ CPS \_\_\_\_\_ CAus \_\_\_\_\_ Otra: \_\_\_\_\_

Causa del descontrol: \_\_\_\_\_

Fecha última crisis: \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

inicio: \_\_\_\_\_ control \_\_\_\_\_ Preocupa: \_\_\_\_\_

Causa del descontrol: \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

inicio: \_\_\_\_\_ control \_\_\_\_\_ Preocupa: \_\_\_\_\_

Causa del descontrol: \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

inicio: \_\_\_\_\_ control \_\_\_\_\_ Preocupa: \_\_\_\_\_

Causa del descontrol: \_\_\_\_\_

### ALERGIAS

\_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

Familiares (Epilepsia) \_\_\_\_\_

Quirúrgicos: \_\_\_\_\_

Patológicos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### HÁBITOS DE VIDA

h de sueño continuo \_\_\_\_\_ h Trasnocno \_\_\_\_\_ Alcohol # \_\_\_\_\_

Café# \_\_\_\_\_ Cigarrillo# \_\_\_\_\_

MÉTODO ANTICONCEPTIVO: \_\_\_\_\_ FUR \_\_\_\_\_

**MEDICAMENTOS**

**Medicamentos actuales**

1 \_\_\_\_\_ Inicio: \_\_\_\_\_

Presentación \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ #Unid \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Como lo toma?: \_\_\_\_\_

Prescrito por: \_\_\_\_\_

conoce? \_\_\_\_\_ ¿cómo le va? \_\_\_\_\_

¿Siente algo extraño? \_\_\_\_\_

Niveles en sangre: S \_\_\_\_ N \_\_\_\_ Cuando?: \_\_\_\_\_

Cuantos? \_\_\_\_\_ Resultados: \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_ Inicio: \_\_\_\_\_

Presentación \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ #Unid \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Como lo toma?: \_\_\_\_\_

Prescrito por: \_\_\_\_\_

conoce? \_\_\_\_\_ ¿cómo le va? \_\_\_\_\_

¿Siente algo extraño? \_\_\_\_\_

3 \_\_\_\_\_ Inicio: \_\_\_\_\_

Presentación \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ #Unid \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Como lo toma?: \_\_\_\_\_

Prescrito por: \_\_\_\_\_

conoce? \_\_\_\_\_ ¿cómo le va? \_\_\_\_\_

¿Siente algo extraño? \_\_\_\_\_

**Medicamentos anteriores**

1 \_\_\_\_\_ Inicio: \_\_\_\_\_ Final: \_\_\_\_\_

Presentación \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_ intervalo \_\_\_\_\_

Forma de uso \_\_\_\_\_

Prescrito por: \_\_\_\_\_

Porque lo suspendieron? \_\_\_\_\_

2 \_\_\_\_\_ Inicio: \_\_\_\_\_ Final: \_\_\_\_\_

Presentación \_\_\_\_\_ dosis \_\_\_\_\_ intervalo \_\_\_\_\_

Forma de uso \_\_\_\_\_

Prescrito por: \_\_\_\_\_

Porque lo suspendieron? \_\_\_\_\_

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

---

FASE DE REPASO: Medicamentos, herbales, homeopáticos y Problemas de salud:

1. Pelo	2. Cabeza	3. Oídos	4. Ojos	5. Nariz
6. Garganta y cuello	7. Boca	8. Manos	9. Brazos	10. Corazón
11. Pulmón	12. Digestión-Deposición	13. Riñón-orina	14. Hígado	15. Genitales
16. Piernas	17. Pies	18. Músculo esquelético	19. Piel	20. Estado emocional

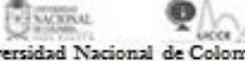
Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Intervenciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Necesidades de educación: Patología: Adherencia:  
 Hábitos de vida: Sueño: Trasncho: Alcohol:  
 Inf medicamentos: forma de toma: Efectos adversos:

Folletos entregados: Sueño: Estreñimiento:  
 Depresión: Stress: Menopausia y Epilepsia:  
 Ejercicios de memoria: Alimentos con Calcio:  
 Obsequios entregados: Pastillero: Reloj:  
 Registro+Imán: Tapaoidos: Tapaojos:  
 Próxima cita Cons Fceutico:

### 9.3 Anexo 3. Prototipo de formato para notas de conferencias.

<p>Educación para la Salud</p> <p>Epilepsia</p>  <p>Universidad Nacional de Colombia Liga Central Contra la epilepsia 2010- 2012</p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p>Epilepsia</p>  <p>■ <b>Epilepsia:</b> condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable. <b>ILAE</b></p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p>Epilepsia</p>  <p>■ <b>Crisis epiléptica:</b> la manifestación clínica presumiblemente originada por una descarga excesiva de neuronas a nivel cerebral. <b>ILAE</b></p>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

**Crisis epiléptica**

■ Es la manifestación súbita de una descarga espontánea y excesiva de neuronas a nivel cerebral.



---

---

---

---

---

---

---

---

**Epilepsia en la mujer**

■ Hormonas:

- Estrógenos
- Progestágenos



---

---

---

---

---

---

---

---

**Epilepsia en la mujer**

■ Condiciones hormonales:

- Ciclo menstrual
- Métodos anticonceptivos
- Menopausia



---

---

---

---

---

---

---

---

<p><b>Epilepsia en la mujer</b></p>  <ul style="list-style-type: none"><li>■ Condiciones reproductivas:<ul style="list-style-type: none"><li>■ Fertilidad</li><li>■ Embarazo</li><li>■ Lactancia</li></ul></li></ul>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p><b>Epilepsia en la mujer</b></p>  <ul style="list-style-type: none"><li>■ Características de roles:<ul style="list-style-type: none"><li>■ Cuidado de los hijos</li><li>■ Cuidado del hogar</li></ul></li></ul>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p><b>¿Qué puede provocar o favorecer una crisis epiléptica?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ El stress y la depresión.</li><li>■ Abandono del medicamento, olvido.</li><li>■ Consumo de alcohol (más de 2 cervezas).</li><li>■ Falta de sueño (menos de 7 horas seguidas).</li><li>■ Las drogas y algunos medicamentos.</li><li>■ La fiebre.</li><li>■ Las luces intermitentes, la televisión, el computador y los videojuegos (solo en el 2%).</li></ul>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



## 9.5 Anexo 5. Folleto “Qué hacer ante un ataque de epilepsia”



Durante una crisis es muy importante mantener la calma, la mayoría de las convulsiones no atentan contra la vida. Estas son algunas recomendaciones: Protéjalo de los golpes, evite que se haga daño al caer o al moverse.

Ponga al paciente de lado con algo suave bajo la cabeza.

Asegúrese que tiene las vías respiratorias libres, aflójele la corbata, bufanda o cualquier otro impedimento alrededor del cuello.

Protéjalo de los golpes, evite que se haga daño al caer o al moverse.

Ponga al paciente de lado con algo suave bajo la cabeza.

Asegúrese que tiene las vías respiratorias libres, aflójele la corbata, bufanda o cualquier otro impedimento alrededor del cuello.

Mantenga la calma y observe atentamente lo que ocurre durante la crisis.

Permanezca a su lado hasta que reaccione y ofrézcale ayuda; puede estar confundido después de este incidente.

Espere pacientemente a que termine la crisis y cronometre la duración. Háblele suavemente cuando se recupere y déjelo descansar.

**Lo que NO se debe hacer:**

Nunca coloque pañuelos en la boca, ni ningún otro objeto. No existe el peligro de que se trague la lengua.

No lo sujete para mantenerlo quieto, ni le abra la mano para halarle el dedo del corazón.

No es necesario darle respiración artificial.

No trate de hacerlo reaccionar echándole agua encima o dándole a tomar agua.

No hay que ponerle alcohol en la frente.

No le de ningún medicamento por la boca pues puede asfixiarse.

**Cuando llamar a una ambulancia:**

- Si la crisis dura más de cinco minutos.
- Si no tiene diagnóstico de epilepsia.
- Si la recuperación es lenta, no vuelve en sí entre varias crisis o se le dificulta respirar después de la crisis.
- Si la persona está embarazada, tiene diabetes o una herida importante.

Consultorio Farmacéutico LICCE-Sede Bogotá.

Martha Losada C. Celular 3114445288.

Fuentes: [www.epilepsia.org](http://www.epilepsia.org) [www.fundacionparalaepilepsia.org](http://www.fundacionparalaepilepsia.org), [www.lace.org.ar](http://www.lace.org.ar)

## 9.6 Anexo 6. Quality of life in epilepsy inventory-31(QOLIE-31).

### Calidad de vida del paciente con epilepsia: QOLIE-31 (Versión 2.0, Español)

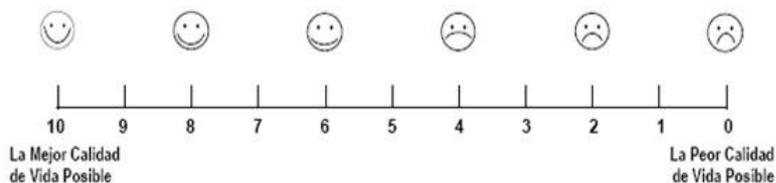
QOLIE-31-P (v.2) copyright by the QOLIE Development Group. (Cramer et al., *Epilepsia*, 2003). QOLIE-31 (v.1) US English copyright 1993, RAND. (Cramer et al., *Epilepsia*, 1998). All rights reserved. Development of the QOLIE-31-P was supported by UCB Pharma. Spanish ISRCTN46864306- CEI-A1

<b>Fecha de hoy:</b> ___ ___ ___ Día Mes Año	<b>Número de visita:</b> ___
<b>Nombre de la paciente</b> _____	<b>Fecha de nacimiento:</b> ___ ___ ___ Día Mes Año
<b>Número de identificación de la paciente :</b> _____	<b>Email:</b> _____

**NOTA:** Si usted tuvo una crisis parcial simple o compleja en las últimas cuatro horas, o una crisis generalizada tónico-clónica en las últimas 48 horas, por favor, espere para completar este cuestionario

**INSTRUCCIONES** Este cuestionario le pregunta por su salud y sus actividades diarias. **Conteste a todas las preguntas** rodeando con un círculo el número de respuesta adecuado (1,2,3...). Si no está seguro de qué respuesta contestar, elija la respuesta que crea más apropiada y escriba un comentario o explicación al margen izquierdo.

1. En términos generales, ¿cómo calificaría su calidad de vida? (Rodee con un círculo un solo número de la siguiente escala)



#### Parte A.

Estas preguntas hacen referencia a cómo se ha SENTIDO durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

**Durante las últimas 4**

**semanas ¿con que frecuencia...** (Rodee con un círculo un solo número)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
2. ¿Se sintió llena de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
3. ¿Tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6

4. ¿Se sintió agotada?	1	2	3	4	5	6
5. ¿Se sintió cansada?	1	2	3	4	5	6



**Parte B.**

*Estas preguntas hacen referencia a cómo se ha SENTIDO durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.*

**Durante las últimas 4 semanas, ¿con que frecuencia... (Rodee con un círculo un solo número)**

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca	
6. ¿Estuvo muy nerviosa?		1	2	3	4	5	6
7. ¿Se sintió tan baja de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6	
8. ¿Se sintió calmada y tranquila?	1	2	3	4	5	6	
9. ¿Se sintió desanimada y triste?	1	2	3	4	5	6	
10. ¿Se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6	

**Parte C.**

*Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo se SIENTE y a los problemas que puede tener con sus ACTIVIDADES diarias durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.*

**Durante las últimas 4 semanas, ¿con que frecuencia ... (Haga un círculo en un número)**

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
11. ¿Su salud ha limitado sus actividades sociales (como visitar a amigos o parientes cercanos)?	1	2	3	4	5	6

Las siguientes preguntas hacen referencia a los problemas que pueda tener con ciertas ACTIVIDADES. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo su epilepsia o su medicación antiépiléptica le ha causado problema con ...

*(Rodee con un círculo un solo número)*

	Muchísimo	Mucho	Algo	Sólo un poco	Nada / En absoluto
12. ¿Su tiempo libre (como aficiones, salir)?	1	2	3	4	5

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

13. ¿Conducir (o viajar en transporte público)?	1	2	3	4	5
		Nada molestas			Extremadamente molestas
14. ¿En qué grado le molestan sus limitaciones en el trabajo?	1	2	3	4	5
15. ¿En qué grado le molestan sus limitaciones en su vida social?	1	2	3	4	5

**Parte D.**  
*Estas preguntas hacen referencia a los problemas que puede haber tenido con el pensamiento, la lectura, la concentración y la memoria durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.*

<b>Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia... (Rodee con un círculo un solo número)</b>	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
16. Ha tenido dificultades para razonar y resolver problemas (como hacer planes, tomar decisiones, aprender cosas nuevas)?	1	2	3	4	5	6
			Si, muchos	Si, algunos	Sólo un poco	No, ninguno
17. En las últimas cuatro semanas, ¿ha tenido algún problema con su memoria?			1	2	3	4

<b>Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido... (Rodee con un círculo un solo número)</b>	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca	
18. ¿Problemas para recordar cosas que la gente le dice?	1	2	3	4	5	6	
19. ¿Problemas de concentración al leer?	1	2	3	4	5	6	
20. ¿Problemas para concentrarse en una sola cosa a la vez?	1	2	3	4	5	6	
			Nada molestos			Extremadamente molestos	
21. ¿En qué grado le molestan las dificultades de su memoria?			1	2	3	4	5



## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

	Nada Molestas		Extremadamente molestas		
29. ¿En qué grado le molestan sus ataques?	1	2	3	4	5

### Parte G.

Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo se SIENTE sobre su calidad de vida general. Por favor, indique la respuesta que más se aproxime a cómo se ha estado sintiendo.

30. ¿Qué tal ha sido su CALIDAD DE VIDA durante las últimas 4 semanas (es decir, cómo le han ido las cosas)?

(Rodee con un círculo un solo número)

Muy Bien: Difícilmente hubiera podido irme mejor	1
Bastante bien	2
Bien y Mal a partes iguales	3
Bastante Mal	4
Muy Mal: Difícilmente hubiera podido irme peor	5

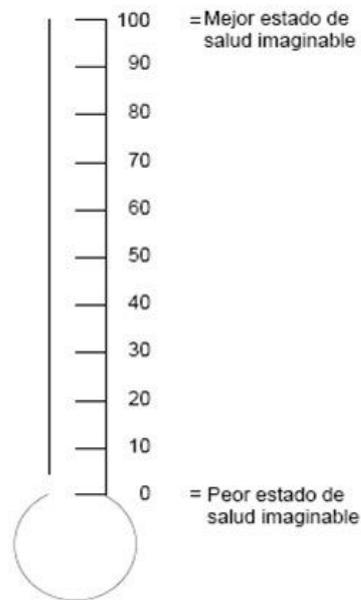


Copyright © Trustees of Dartmouth College

**Parte H.**

31. ¿Cree usted que su SALUD es buena o mala?

En el siguiente termómetro el mejor estado de salud imaginable es 100 y el peor estado imaginable es 0. Indique cómo cree que es su estado de salud rodeando con un círculo un solo número de la escala. **Al responder a esta pregunta, tenga en cuenta que la epilepsia forma parte de su estado general de salud.**



---

32. ¿Con que frecuencia ha presentado crisis últimamente? escoja solo una de las siguientes opciones:

- \* Una en los últimos tres años
- \* Una al mes
- \* Una en el último año
- \* Una a la semana
- \* Una cada 6 meses
- \* Más de una a la semana, pero menos de una al día
- \* Una cada 3 meses
- \* Diariamente

---

Por favor asegúrese de haber contestado todas las preguntas.

Gracias por su colaboración.

## 9.7 Anexo 7. *Liverpool Adverse Events Profile (AEP).*

Estudio Clínico: "Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico" Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, sede Bogotá. Versión española del Liverpool Adverse Events Profile. ISRCTN46864306- CEI-A1

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Lea las frases que describen lo que pudo haber sentido o presentado. Por favor marque el número que representa con qué frecuencia se ha sentido de esta manera durante el mes pasado.

	Nunca	Raramente	A veces	Siempre o a menudo
1. Inestabilidad (pérdida de equilibrio).....	1	2	3	4
2. Cansancio.....	1	2	3	4
3. Sensación de no poder estar quieta.....	1	2	3	4
4. Sentimientos de agresividad.....	1	2	3	4
5. Nerviosismo y/o agitación.....	1	2	3	4
6. Dolor de cabeza.....	1	2	3	4
7. Caída del cabello.....	1	2	3	4
8. Problemas de piel como acné, sarpullidos.....	1	2	3	4
9. Visión doble o borrosa.....	1	2	3	4
10. Malestar de estómago.....	1	2	3	4
11. Dificultad para concentrarse.....	1	2	3	4
12. Problemas en boca o encías.....	1	2	3	4
13. Temblor de manos.....	1	2	3	4
14. Aumento de peso.....	1	2	3	4
15. Mareos.....	1	2	3	4
16. Somnolencia (tener sueño).....	1	2	3	4
17. Depresión.....	1	2	3	4
18. Problemas de memoria.....	1	2	3	4
19. Alteraciones del sueño.....	1	2	3	4

Carreño M et al. Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* (2009), doi:10.1016/j.yebeh.2008.11.016

## 9.8 Anexo 8. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).

Estudio Clínico: "Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico" Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, sede Bogotá. Spanish Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. ISRCTN46864306- CEIA1

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Lea las frases que describen cómo pudo haberse sentido o comportado. Por favor marque el número que representa con qué frecuencia se ha sentido de esta manera durante la semana pasada.

	Raramente o ninguna vez (Menos de un día)	Alguna o pocas veces (1-2 días)	Ocasionalmente o una buena parte del tiempo (3-4 días)	La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días)
1. Me molestaron cosas que usualmente no me molestan.....	1	2	3	4
2. No me sentía con ganas de comer; no tenía apetito.....	1	2	3	4
3. Me sentía que no podía quitarme de encima la tristeza aún con la ayuda de mi familia.....	1	2	3	4
4. Sentía que yo era tan buena como cualquier otra persona.....	1	2	3	4
5. Tenía dificultad en mantener mi mente en lo que hacía.....	1	2	3	4
6. Me sentía deprimida.....	1	2	3	4
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo.....	1	2	3	4
8. Me sentía con esperanza sobre el futuro.....	1	2	3	4
9. Pensé que mi vida había sido un fracaso.....	1	2	3	4
10. Me sentía con miedo.....	1	2	3	4
11. Mi sueño era inquieto.....	1	2	3	4
12. Estaba contenta.....	1	2	3	4
13. Hablé menos de lo usual.....	1	2	3	4
14. Me sentí sola.....	1	2	3	4
15. La gente no era amistosa.....	1	2	3	4
16. Disfruté de la vida.....	1	2	3	4
17. Pasé ratos llorando.....	1	2	3	4
18. Me sentí triste.....	1	2	3	4
19. Sentía que yo no le caía bien (gustaba) a la gente.....	1	2	3	4
20. No tenía ganas de hacer nada.....	1	2	3	4

## 9.9 Anexo9. Aprobación del estudio por el Comité de ética de la LICCE.



### FUNDACIÓN LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA MIEMBRO DE LA I.L.A.E. - I.B.E. - L.C.E.

Calle 35 No. 17 - 48 PBX: 245 57 17 Telefax: 327 23 60  
e.mail. licce@epilepsia.org.  
Personería Jurídica No. 4856-80 - Apartado Aéreo No. 058717  
NIT. No 860076.3216

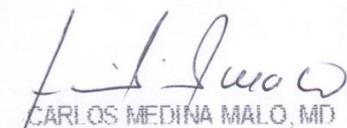
Bogotá, julio 19 de 2011.

#### A QUIEN INTERESE

Se hace constar que en COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACION DE LA LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA, en acta No. 11-11-009 se aprobó el proyecto de investigación titulado "IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA DE LA MUJER CON EPILEPSIA." Ensayo clínico. Presentado por la Dra. Martha Losada Camacho, para optar el grado de Doctorado en Farmacia asistencial. Dicho proyecto se encuentra en curso en esta Institución.

Esta certificación se expide a solicitud de la Dra. Losada.

Atentamente,

  
CARLOS MEDINA MALO, MD  
Neurólogo Neurofisiólogo  
Director Científico LICCE

## 9.10 Anexo10. Consentimiento informado



Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia,  
Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, sede Bogotá.

**Estudio: "Impacto de la intervención farmacéutica en la calidad de vida de la mujer con epilepsia: ensayo clínico" ISRCTN46864306- CEI-A1**

Este estudio se adelanta con el fin de establecer el efecto de la intervención del fármaco en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia. Para ello se le solicitará que conteste unos cuestionarios y se le realizará una entrevista en la que se le preguntará por todos los medicamentos que toma y los problemas de salud que presenta. A partir de ese momento puede que se le haga el seguimiento farmacoterapéutico a su tratamiento. De acuerdo con el análisis de la información es posible que se le realice la determinación de niveles del anticonvulsivante, sin costo alguno para usted. Además se le programarán consultas con el Farmacéutico durante seis meses con el objetivo de optimizar los resultados del uso de su tratamiento.

Su participación es totalmente voluntaria y se podrá retirar del estudio cuando lo desee sin que esto repercuta en su atención habitual en la institución.

La información que nos suministre y obtengamos de su Historia clínica será confidencial. Ninguna documentación que lleve su nombre podrá ser suministrada a otras personas que no sean los investigadores del estudio. Usted no será identificada en ningún informe de este estudio.

A Martha Losada Camacho, investigadora principal de este estudio, le podrá pedir toda la información que necesite, contestará a sus dudas y preguntas en el 3165000 ext 14622 o al celular 3114445288.

Si usted acepta participar en este estudio le solicito firme el "Consentimiento Informado" que sigue.

## Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento y calidad de vida de la mujer con epilepsia

---

Yo \_\_\_\_\_, declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que me han entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Acepto libremente mi participación en el estudio.

Fecha:\_\_\_\_\_ Firma paciente: \_\_\_\_\_ CC: \_\_\_\_\_

Fecha:\_\_\_\_\_ Firma investigador: \_\_\_\_\_ CC: \_\_\_\_\_

Fecha:\_\_\_\_\_ Firma testigo: \_\_\_\_\_ CC: \_\_\_\_\_

Fecha:\_\_\_\_\_ Firma testigo: \_\_\_\_\_ CC: \_\_\_\_\_