



## Consideraciones en la sustitución de medicamentos antiepilépticos.

Autor: QF. María Francisca Aldunate González  
Revisor: QF. Carmen Gloria Duvauchelle Ruedi

### a. Características de la Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo. Se presenta con una distribución bimodal, siendo mayor en las dos primeras décadas de la vida, luego disminuye y vuelve a aumentar a partir de la sexta década. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado, oscila entre 4 y 10 por 1.000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1.000 personas. En Chile, los datos de prevalencia son de 10,8 a 17 por 1.000 habitantes y la incidencia de 114 por 100.000 habitantes por año<sup>1,2,3</sup>.

La epilepsia es una de las patologías conocidas más antiguas, y ha estado rodeada de temores, desconocimiento, discriminación y estigmatización social durante siglos, persistiendo hasta el día de hoy en muchos países. Además de imponer una gran carga económica, factores como: la discriminación, aislamiento social, estrés emocional, dependencia en la familia, bajas expectativas de empleabilidad y traumas físicos, influyen en la calidad de vida de estos pacientes y sus familias. Estas características hacen

que la epilepsia sea diferente a otras enfermedades y deben ser tenidas en cuenta al realizar un cambio de fármaco<sup>1,3,4</sup>.

### b. Particularidades de la terapia antiepiléptica

El objetivo principal del tratamiento de la epilepsia, es evitar las crisis intentando que los efectos adversos de la medicación sean mínimos<sup>3</sup>.

Los pacientes, sus agrupaciones y los prescriptores han planteado inquietudes sobre la conveniencia de intercambiar, en el transcurso del tratamiento, productos farmacéuticos antiepilépticos provenientes de diferentes fabricantes. Esto incluye el cambio entre productos de marca y genéricos, y entre diferentes genéricos. Las principales preocupaciones serían: el estrecho índice terapéutico de algunos anticonvulsivantes y las consecuencias potencialmente graves del fracaso terapéutico<sup>4</sup>.

Se conocen como fármacos de estrecho margen terapéutico a aquellos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos, pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones sub-terapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas)<sup>5</sup>. Aunque esta es la característica de mayor preocupación, en general,

todos los fármacos antiepilépticos, incluso los que tienen un margen terapéutico mayor, presentan diferencias individuales de efectividad y toxicidad, requiriendo una terapia individualizada con una cuidadosa titulación de la dosis<sup>3</sup>.

La individualización de la terapia antiepiléptica no es tarea fácil, debido a la presencia de factores como: la amplia variabilidad farmacocinética interindividual de los fármacos antiepilépticos, el empleo de estos medicamentos como profilaxis para el control de las crisis epilépticas a largo plazo, y no haber definido ninguna relación entre la eficacia y algún marcador biológico que ayude a la toma de decisiones. Su seguimiento debe considerar no sólo la medición de las concentraciones séricas del fármaco, sino también las manifestaciones clínicas. Ambos criterios son de vital importancia para la toma de decisiones<sup>6</sup>.

### c. Sustitución de medicamentos antiepilépticos

La Agencia de Medicamentos de Reino Unido, (Healthcare Products Regulatory Agency o MHRA), a través de su Comisión de Medicamentos de Uso Humano (CHM, por sus siglas en inglés) realizó una revisión de estudios publicados que investigaban problemas asociados a la sustitución de medicamentos antiepilépticos, cuyas conclusiones más relevantes se resumen a continuación:

- La revisión sistemática de Crawford et al (2006) explora problemas potenciales con la sustitución de genéricos de medicamentos anticonvulsivantes, concluyendo que, aunque los antiepilépticos más nuevos como: lamotrigina, gabapentina, topiramato y levetiracetam no se consideran de estrecho margen terapéutico como carbamazepina y ácido valproico, también aplican ciertas consideraciones a la hora de realizar una sustitución de la especialidad farmacéutica, como la titulación de la dosis. Lo anterior, dado que cualquier problema derivado de la sustitución del medicamento, conlleva consecuencias importantes para el paciente epiléptico, como crisis

convulsivas irruptivas o la aparición de nuevos efectos adversos. Por lo tanto, es prudente que, los pacientes, neurólogos y farmacéuticos, estén conscientes de los problemas que pueden darse ante el cambio de fabricante, particularmente en un paciente de alto riesgo. No obstante, una titulación inicial en la terapia sustitutiva, puede hacer la diferencia<sup>4,7</sup>.

- Kesselheim et al (2010), buscando determinar si existe evidencia de la ventaja de un producto de marca por sobre el genérico, en el control de convulsiones, encontró, por un lado, que los ensayos clínicos randomizados incluidos en su revisión sistemática no sugieren una asociación entre la pérdida de control de las convulsiones y la sustitución genérica en al menos tres tipos de anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina y ácido valproico) y, por el otro, que hubo, según los datos de los estudios observacionales, un aumento de controles médicos ambulatorios. Esto puede explicarse por factores como la preocupación desmedida de los pacientes o médicos sobre la efectividad del tratamiento genérico después de un cambio reciente. En ausencia de información de mejor calidad, es posible que los facultativos quieran considerar, en los pacientes de alto riesgo que toman antiepilépticos, un monitoreo más intenso cuando se produce alguna sustitución. Sin embargo, existen limitaciones en esta revisión: la mayoría de los ensayos clínicos randomizados fueron evaluaciones a corto plazo, con un tamaño de muestra muy pequeño e impulsados para evaluar las diferencias en los parámetros farmacocinéticos, en lugar de resultados clínicos. Además, en varios estudios, las circunstancias y los pacientes fueron heterogéneos<sup>4,8</sup>.
- La revisión sistemática de Yamada et al (2011) fue realizada con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la sustitución de antiepilépticos genéricos, concluyendo que hay inconsistencia entre los estudios retrospectivos y prospectivos

analizados. La evidencia más contundente indica que no debiera existir un problema con la sustitución genérica, aunque algunos pacientes sean más propensos a generar problemas con los productos genéricos. Sin embargo, esta revisión también muestra que, en ciertos individuos, los cambios entre múltiples fármacos genéricos, pueden ser problemáticos<sup>4,9</sup>.

- En un cuarto estudio realizado por Desmarais et al (2011), buscando explorar la equivalencia clínica entre productos antiepilépticos genéricos y originales, los autores encontraron: un incremento de la frecuencia de convulsiones con la sustitución de carbamazepina, lamotrigina y gabapentina, y diferencias en la efectividad y efectos adversos gastrointestinales con distintas preparaciones de ácido valproico y sus derivados. La disponibilidad de formulaciones genéricas de anticonvulsivantes más nuevos, como la lamotrigina y el topiramato, se ha asociado con aumentos en las dosis administradas y/o incrementos en las prescripciones de antiepilépticos y otros medicamentos, así como a mayores costos médicos. Aunque esta revisión sistemática está limitada por el sesgo de publicación y la heterogeneidad de los estudios, los autores creen que existe suficiente evidencia como para recomendar el cambio genérico caso por caso, en colaboración con el paciente y con una estrecha vigilancia. Los médicos, junto con los farmacéuticos y pacientes, deben estar sensibilizados con los problemas relacionados con la sustitución de genéricos, especialmente en una época en que la economía de la salud respalda el uso generalizado de genéricos. Los efectos nocivos encontrados en pacientes con epilepsia, al cambiar su tratamiento farmacológico al genérico, han sido descritos especialmente con valproato, fenitoína, carbamazepina y primidona. En consecuencia, varios países europeos, como Suecia y Finlandia, han anunciado políticas que prohíben la sustitución de medicamentos anticonvulsivantes<sup>4,10</sup>.

Entonces, luego de la revisión de estos estudios, de reportes de sospechas de reacciones adversas recibidas en la MHRA, y de acuerdo a las características farmacológicas de los productos antiepilépticos, como índice terapéutico, solubilidad y absorción, la CHM los ha clasificado en tres categorías (Ver tabla N°1), con el fin de ayudar a los prescriptores y pacientes a decidir la necesidad de continuar o no utilizando un medicamento de un mismo fabricante<sup>4</sup>.

**Tabla N°1:**

*Recomendaciones sobre la sustitución entre diferentes fabricantes de productos para las tres categorías de fármacos antiepilépticos<sup>4</sup>.*

Categoría	Consejo para los prescriptores	Antiepilépticos incluidos en la categoría
1	Se aconseja a los médicos que se aseguren que sus pacientes se mantengan con un producto de un fabricante específico.	Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona
2	Se aconseja a los médicos utilizar su juicio clínico (en consulta con su paciente o cuidador) para determinar si es recomendable para ellos mantener un producto de un determinado fabricante, tomando en cuenta factores como la frecuencia de convulsiones y la historia de tratamiento.	Valproato Lamotrigina Perampanel Retigabina Rufinamida Clobazam Clonazepam Oxcarbazepina Eslicarbazepina Zonisamida Topiramato
3	Se aconseja a los médicos que, en general, no es necesario asegurarse que sus pacientes se mantengan con un determinado producto del mismo fabricante, a menos que haya preocupaciones específicas como la ansiedad del paciente, riesgo de confusión o errores de dosificación.	Levetiracetam Lacosamida Tiagabina Gabapentina Pregabalina Etosuximida Vigabatrina



Como antecedente adicional, resulta valioso recordar que la Sociedad Española de Neurología, pese a estar a favor del uso de fármacos genéricos bioequivalentes, aprobados como tales, según la legislación sanitaria vigente española, considera que en el tratamiento de los pacientes con epilepsia no debiera haber intercambiabilidad de fármacos ni de formas farmacéuticas, debido a las características del control médico y alcances de esta enfermedad, y considera al neurólogo que trata al paciente epiléptico, como el profesional idóneo para modificar, si fuera necesario, el tratamiento farmacológico. En consonancia con ello, esta Agrupación considera que, ni el farmacéutico, ni cualquier facultativo que no trate al paciente de forma continuada, debiera modificar la pauta terapéutica ni la forma farmacéutica de sus medicamentos antiepilépticos, especialmente cuando no se ha realizado la monitorización plasmática de los niveles del fármaco. Por último, esta Sociedad también recomienda la importancia de la no intercambiabilidad de fármacos en las epilepsias cuyo control ha sido difícil, y también en poblaciones particulares, tales como niños, mujeres con posibilidad de embarazo, ancianos y pacientes tratados en politerapia<sup>3</sup>.

#### **d. Consideraciones Finales:**

La equivalencia terapéutica es una condición fundamental que debe estar presente en los fármacos antiepilépticos a la hora de ser prescritos, puesto que permite disminuir la probabilidad de que se presente falta de eficacia, por un lado, o efectos tóxicos, por el otro. Por lo tanto, la recomendación de intercambiabilidad, se basa en disponer localmente de productos farmacéuticos que hayan demostrado equivalencia terapéutica.

A continuación, se enumeran las consideraciones que deben tenerse en cuenta cuando se considera la posibilidad de efectuar alguna sustitución en los medicamentos antiepilépticos en el tratamiento farmacológico del paciente.

¿Cuándo puede considerarse un cambio de marca o genérico de la medicación anticonvulsivante?

- Cuando un paciente está en tratamiento con anti-convulsivantes para una indicación diferente a la epilepsia.
- Cuando hay un significativo beneficio clínico, logístico (desabastecimiento) o financiero.
- Cuando existe un descontrol reciente de las convulsiones, aun cuando el principio activo está en la categoría N° 1, puede evaluarse un cambio, si se considera apropiado.

¿Cuándo se recomienda evitar el cambio de marca o genérico de la medicación anticonvulsivante?

- Cuando los antiepilépticos pertenecen a la categoría N° 1.
- Cuando el paciente con epilepsia cumple con cualquiera de las siguientes características:
  - Sensibilidad a pequeños cambios de dosis
  - Haber experimentado con anterioridad una sustitución no exitosa
  - Estar en tratamiento con formulaciones de liberación no convencionales, ej. sostenida o modificada
  - Presentar alergia a los excipientes de la nueva formulación
  - Siguen una dieta cetogénica, debido a la variación del contenido de carbohidratos, a menos que su equipo médico lo permita.
- Cuando el paciente se ha mantenido controlado de manera óptima con su tratamiento, o cuando la recurrencia de la sintomatología puede llevar a consecuencias serias (ej. pérdida de la licencia de conducir)

En consecuencia, si se optara a realizar un cambio de fármacos en el tratamiento antiepiléptico, los pacientes deben estar de acuerdo con la decisión e

informados de la necesidad de su monitorización más estrecha, conocer los beneficios de la sustitución del producto, y de las posibles consecuencias que tal cambio pueda conllevar.

Por último, se sugiere hacer un llamado de atención a todo nivel, sobre el intercambio de marcas y genéricos de medicamentos anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia, ya que éste debiera realizarse, luego de una cuidadosa evaluación, exclusivamente liderada por el médico tratante. De igual manera, cualquier sustitución debe realizarse con el consentimiento del paciente y del prescriptor, ya que se requerirá de un seguimiento más estrecho, en términos de efectividad y seguridad del nuevo producto farmacéutico incorporado.

9. Yamada M, Welty T. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. [Abstract] *Ann Pharmacother* 2011;45(11):1406-15.
10. Desmarais J, Beauclair L, Margolese H. Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011;17(6):750-760.

#### REFERENCIAS:

1. WHO. Whoint. [En línea]. [Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>] (Consultada 25/03/2019).
2. Ministerio de Salud. [En línea]. Guía Clínica AUGÉ Epilepsia Adultos. 2014 [Disponible en: [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA\\_EPILEPSIA%20ADULTOS\\_web.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA_EPILEPSIA%20ADULTOS_web.pdf)]
3. Sancho J. Guías sobre utilización de fármacos antiepilépticos genéricos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología. *Neurol Supl* 2008;4(1):17-24.
4. PrescQIPP Programme. Appropriately switching antiepileptic drugs 2.0. *B70*:2014:1-12.
5. Instituto de Salud Pública. [En línea]. Norma Técnica N° 5. Publicada el 19/02/2018. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%205.pdf>].
6. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo M, Farre M, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp*. 2011;35(6):326-339.
7. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krame G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-176.
8. Kesselheim A, Stedman M, Bublick E, Gagne J, Misono A, et al. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2010;70(5): 605-621.