



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.367>

PREVALENCIA DE PRESCRIPCIÓN CONJUNTA INCORRECTA DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES Y ANTICONCEPTIVOS HORMONALES, COLOMBIA, 2014

Prevalence of prescription errors in the
concomitant use of anticonvulsants and hormonal
contraceptive drugs, Colombia, 2014

Jorge Enrique Machado-Alba, MD¹, Yeinson Nabor Gallo-Gómez, MD²,
Salomé Hinojosa-Millán, MD³

Recibido: mayo 19/15 – Aceptado: marzo 10/16

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de prescripción conjunta de fármacos antiepilépticos para identificar formulación incorrecta que podría afectar la efectividad de los anticonceptivos hormonales en un grupo de mujeres afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal, en el que se seleccionaron registros de mujeres de 15 a 45 años que recibían al menos un fármaco antiepiléptico, entre el 1 y el 31 de marzo de 2014, en una base de datos poblacional de dispensación de medicamentos de un operador logístico en Colombia, para población perteneciente al régimen contributivo y subsidiado en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. Se evalua-

ron el tipo de anticonceptivo hormonal y de fármaco antiepiléptico, la frecuencia de prescripción concomitante y de formulación incorrecta de uso combinado de medicamentos. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: de un total de 2092 pacientes usuarias de fármacos antiepilépticos, se identificaron 89 (4,3%) casos que tenían por lo menos un antiepiléptico y un anticonceptivo simultáneamente. En 48 mujeres (54%) se encontró formulación incorrecta de métodos de planificación, como el uso de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos e inyectables combinados (20 casos), el uso de anticonceptivos orales combinados de bajas dosis de estrógenos (16 casos), de progestinas orales (10 casos), y el uso de antiepilépticos no inductores enzimáticos y anticonceptivos orales combinados y dosis altas de estrógenos (2 casos).

Conclusiones: un importante número de mujeres usuarias de medicamentos antiepilépticos utiliza métodos hormonales de anticoncepción, y cerca de la mitad de ellas tenían una prescripción anticonceptiva incorrecta, lo que podría resultar en embarazos no deseados o incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica.

1 Médico cirujano; MSc en Farmacoepidemiología; MSc en Farmacología; PhD en Farmacología. Director del Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira (Colombia).

2 Médico interno, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira (Colombia).

3 Médico interno, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira (Colombia). salomeh92@hotmail.com

Palabras clave: anticonvulsivantes, anticonceptivos, farmacoepidemiología, anticonceptivos hormonales orales.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of simultaneous prescription of antiepileptic drugs and identify wrong prescriptions that may affect the effectiveness of hormonal contraceptives in a group of women covered under the Colombian General Social Security System in Health.

Materials and methods: Cross-sectional study based on records of women between 15 and 45 years of age who received at least one antiepileptic drug from March 1st to 31st 2014, included in database of a logistic operator for medication distribution for a population belonging to the Contributory and Subsidized regimes in the Colombian social security system. The evaluation included the type of hormonal contraceptive and of the anticonvulsant medication, and the frequency of concomitant prescription and of incorrect prescription of combined use of medications. Descriptive statistics were used.

Results: Out of a total number of 2092 female users of antiepileptic drugs, there were 89 (4.3%) cases identified with concomitant use of at least one anticonvulsant and one contraceptive. Incorrect prescription of contraceptive methods was identified in 48 cases (54%), including the concomitant use of enzymatic-inducing anticonvulsants and combined hormonal injectable contraceptives (20 cases) or the use of combined low-dose oestrogen oral contraceptives (16 cases) or oral progestins (10 cases) and the use of non enzyme-inducing antiepileptic drugs and combined oral contraceptives, and high-dose oestrogens (2 cases).

Conclusions: An important number of female users of anticonvulsants used hormonal contraception and almost half of them had an incorrect contraceptive prescription, creating a risk of undesired pregnancies or increasing the risk of thromboembolic disease.

Key words: Anticonvulsants, contraceptives, pharmacoepidemiology, oral hormonal contraceptives.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta al 0,5-1 % de la población mundial (1). En Colombia se estima una prevalencia de epilepsia activa de 10,1 por cada 1000 habitantes; en cuanto a la distribución por género existe un ligero predominio en mujeres (2). En los últimos años, nuevos fármacos antiepilépticos en todo el mundo ofrecen más opciones terapéuticas para las personas con epilepsia, además del uso con fines distintos a esta tales como: migraña, trastorno afectivo bipolar, dolor, entre otras. En Estados Unidos, casi el 50 % de las prescripciones de fármacos antiepilépticos (FAE) se dan para indicaciones diferentes a la epilepsia, y superan de manera importante las prescritas para esta patología (3).

La administración concomitante de los anticonceptivos hormonales (AH) y los FAE es un reto para el clínico, ya que requiere tomar en cuenta consideraciones específicas por las posibles interacciones farmacológicas, en especial cuando se prescriben fármacos antiepilépticos inductores de enzimas metabolizadoras del hígado (FAE-IE) ya que los esteroides gonadales y sus derivados sintéticos son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 hepático (CYP3A4), lo que conlleva una reducción de los niveles plasmáticos activos de los AH por dos vías: el incremento de la tasa de su catabolismo y una mayor unión a globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (4).

La principal consecuencia de estas interacciones es el aumento del riesgo de embarazo no deseado (5). Vale la pena recordar que un 4-7 % de los fetos expuestos a ciertos medicamentos antiepilépticos están en mayor riesgo de tener defectos al nacimiento (6), por tal motivo, la eficacia anticonceptiva es de mayor preocupación para las usuarias de estos que para mujeres de la población general.

Dada la problemática anterior, la literatura recomienda en las mujeres que toman FAE-IE emplear dosis más altas de estrógenos (mayor o igual a 50 μg) en los anticonceptivos combinados orales, en un intento por mantener niveles hormonales que no se logran por aquellos con estrógenos a bajas dosis

(menor a 50 μg) o por los anticonceptivos inyectables combinados (7). El acetato de medroxiprogesterona, en su forma de depósito, es uno de los métodos de primera línea en la anticoncepción de estas mujeres, con el asesoramiento adecuado y la reevaluación de su uso después de dos años. El sistema intrauterino con levonorgestrel no es afectado por los FAE-IE debido a que sus efectos hormonales uterinos son locales, por tanto, el método parece ser eficaz y, además, la probabilidad de efectos secundarios graves es baja (8). Los anticonceptivos combinados parche y anillo vaginal, progestinas vía oral, únicas, y los implantes subdérmicos no son recomendados en FAE-IE.

Respecto a los fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos (FAE-NIE), no se recomiendan anticonceptivos orales combinados con dosis altas de estrógeno ya que aumentan el riesgo de tromboembolismo (8, 9). Debido a los componentes de estrógeno y progestina del método, a los anticonceptivos inyectables combinados mensuales se aplican los mismos riesgos, beneficios y contraindicaciones que a las píldoras anticonceptivas orales (7). Los medicamentos que pertenecen los FAE-IE y FAE-NIE se describen en la tabla 1.

Es poco lo que se conoce en el medio local sobre los errores de prescripción en cuanto a su frecuencia y tipos de error en los que más se incurre, por ejemplo: sobredosificación, dosis subóptimas, interacciones medicamentosas, contraindicaciones, etc. El uso concomitante de FAE-IE y anticonceptivos orales permite hacer una aproximación al problema en el área de la salud sexual y reproductiva. Por tanto, este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia del uso concomitante de antiepilépticos y anticoncepción hormonal en un grupo de mujeres afiliadas al SGSSS régimen contributivo, para identificar prescripciones incorrectas que llevan a un aumento del riesgo de interacciones farmacológicas que pueden afectar la efectividad del método de anticoncepción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal en el que se incluyeron los registros de una base de datos de dispensación

Tabla 1.
Clasificación de FAE-IE y FAE-NIE
comúnmente formulados

Anticonvulsivantes	
Inductor enzimático (FAE-IE)	No inductor enzimático (FAE-NIE)
Fenobarbital	Etosuximida
Fenitoina	Clonazepam
Carbamazepina	Ácido valproico
Oxcarbazepina	Vigabatrin
Felbamato	Gabapentin
Topiramato	Levetiracetam
Lamotrigina	Pregabalina

de medicamentos a mujeres entre 15-45 años de edad, con prescripción de fármacos anticonvulsivantes entre el 1 y el 31 de marzo de 2014. La base de datos pertenece a un operador logístico del SGSSS (suministrada y autorizada por Audifarma S.A.), con centros de atención farmacéutica presentes en 22 departamentos de Colombia, que entrega medicamentos a una población objetivo de aproximadamente 6,2 millones de habitantes a través de 1,5 millones de fórmulas mensuales. Se recogió la información sobre la dispensación de medicamentos que se almacena en una plataforma Linux, en una base de datos PostGresQL, utilizando el aplicativo Delphi para Windows.

Se midieron las siguientes variables: edad, tipo de antiepiléptico, tipo de anticonceptivo hormonal, prescripción incorrecta. Los antiepilépticos se agruparon en: inductores enzimáticos (FAE-IE) y fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos (FAE-NIE) (10).

Se definió como prescripción incorrecta: 1) el uso concomitante de FAE-IE con parche, anillo vaginal, progestinas únicas vía oral, implante subdérmico, anticonceptivos orales combinados con estrógenos a bajas dosis e inyectables combinados; 2) al uso concomitante de FAE-NIE con anticonceptivos orales combinados con altas dosis de estrógenos.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, versión 22 (IBM, EE.UU.) para Windows. Se establecieron medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Las pacientes que tomaban un FAE-IE y un FAE-NIE de manera concomitante se incluyeron en el grupo de FAE-IE para el análisis.

Aspectos éticos. La investigación recibió el aval del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira.

RESULTADOS

A partir de la base de datos se identificaron 2092 mujeres entre 15-45 años que tuvieran formulado al menos un FAE durante el periodo de estudio. De las usuarias de estos, un total de 1205 (57,6%) utilizaron FAE-NIE y 645 (30,8%) FAE-IE; 242 mujeres utilizaban FAE-NIE en asociación con FAE-IE (11,6%) (tabla 2).

De las 2092 mujeres que utilizaron FAE, un total de 89 (4,3%) recibieron FAE y AH concomitante, y de estas 48 (54%) lo recibieron en forma incorrecta (tabla 3).

De las 56 mujeres que solo recibieron FAE-IE y AH se encontraron 54 mujeres que recibían FAE-IE como monoterapia, la distribución fue la siguiente: carbamazepina (n = 35), seguido de lamotrigina (n = 8), topiramato (n = 6), oxcarbazepina (n = 2), fenitoina (n = 2) y fenobarbital (n = 1).

Los FAE-NIE fueron dispensados a 33 mujeres, el más empleado fue la pregabalina (n = 13), seguido de ácido valproico (n = 7), clonazepam (n = 6), levetiracetam (n = 5) y gabapentin (n = 2).

Dos usuarias empleaban FAE-IE en asociación con FAE-NIE, una utilizó oxcarbamazepina + levetiracetam y otra oxcarbamazepina + ácido valproico).

Respecto a los anticonceptivos hormonales, el inyectable combinado fue el de mayor uso, seguido del anticonceptivo oral combinado. El cipionato de estradiol/acetato de medroxiprogesterona fue el AH más utilizado tanto en las usuarias de FAE-IE (22,4%) como en las de FAE-NIE (10,1%); seguido de levonorgestrel/etinilestradiol de 0,15 + 0,03 mg en 16 usuarias de FAE-IE (18%) y en 7 de FAE-NIE (7,8%). Los métodos hormonales recomendados en pacientes usuarias de FAE-IE, como el SIU y el

Tabla 2.
Prevalencia de exposición a FAE que inducen o no inducen actividad enzimática frente al uso de ACH afectables o no afectables por FAE-IE

		Anticoncepción hormonal		AH afectables por IE	AH no afectables por IE
FAE n = 2092	IE	54	56	46	10
	n = 645				
	FAE	2*			
	IE + NIE* n = 242				
	NIE	33	29	4	
n = 1205					
		89		75	14

FAE: fármaco antiepiléptico, AH: anticonceptivo hormonal, IE: fármaco antiepiléptico inductor enzimático, NIE: fármaco antiepiléptico no inductor enzimático

* Este grupo de pacientes con terapia combinada se analizan junto con los FAE-IE.

Tabla 3.
Distribución de la correcta e incorrecta prescripción combinada de fármacos antiepilépticos y anticonceptivos hormonales

	Correcta	%	Incorrecta	%	Total general
FAE-IE y AH (n = 56)	10	18	46	82	56
FAE-NI y AH (n = 33)	31	94	2	6	33
Total general (n = 89)	41	46	48	54	89

inyectable progestágeno, fueron los menos formulados (tabla 4).

Las razones por las que se consideró prescripción incorrecta en FAE y AH en las 48 usuarias fueron: 16 usuarias por el uso de un AH con una concentración baja de estrógenos, 20 pacientes con método inyectable combinado y 10 pacientes con progestinas orales; además, a 2 usuarias de FAE-NIE se les prescribió AH de altas dosis (tabla 4).

DISCUSIÓN

La coadministración de los AH y los FAE es una situación clínica que exige consideraciones específicas por las posibles interacciones farmacológicas. Este estudio muestra una prevalencia de uso concomitante de antiepilépticos y anticonceptivos hormonales del 4,3 %, y de prescripción incorrecta de AH y FAE en el 54 % de ellas.

Nuestros datos son similares a los de la literatura publicada respecto a coprescripción de anticonceptivos orales combinados (AOC) y FAE a nivel mundial. En un estudio realizado en el Reino Unido se informa que el 56 % de las mujeres epilépticas que utilizaban FAE y AOC, tomaban una baja dosis de estrógeno (11). Datos similares a los reportados en un estudio realizado en Holanda, donde el 65,7 % de las usuarias de FAE utilizaban el AH incorrecto; de las mujeres que utilizaban FAE en combinación con AC, más del 40 % lo hacían con AC en baja dosis (1); el estudio también encontró que a mujeres usuarias de antiepilépticos no inductores enzimáticos

(FAE-NIE) se les prescribió con más frecuencia AC con 50 mcg de estrógeno, lo cual no era necesario (1).

Estos hallazgos sugieren un conocimiento limitado por parte de los médicos de las interacciones entre la anticoncepción de tipo hormonal y los antiepilépticos, situación que se ha descrito en distintos estudios que evalúan los conocimientos que estos tienen de la epilepsia en la mujer, en especial cuando se valora minuciosamente dicha interacción (12, 13). Este aspecto no fue evaluado en el presente estudio.

Al examinar el patrón de prescripciones de las 56 pacientes usuarias de FAE-IE, 46 usuarias recibieron formulación incorrecta de anticonceptivos hormonales (82 %), entre ellas 16 pacientes utilizaban anticonceptivos combinados orales a bajas dosis 28,5 % (n = 56), siendo esta una prescripción errónea por estar recibiendo un método con bajo contenido de estrógeno. Estos resultados son menores a los informados en otros estudios que muestran que entre un 44 a 73 % de las pacientes con FAE-IE reciben estrógenos con menos de 50 μ g. Sin embargo, este porcentaje menor, pero considerable, puede asociarse a un incremento en el riesgo de una falla en el método de anticoncepción y de un embarazo no deseado y, en ambos casos, deberían explorarse las causas del uso de fármacos a concentraciones no indicadas (1, 11, 14).

De las mujeres usuarias de FAE-NIE, un 6,4 % (2 n = 33) tuvo prescripción de anticonceptivos combinados orales de concentración alta (mayor de 50 μ g), lo cual fue similar a lo hallado en otro

Tabla 4.
Anticonceptivos hormonales dispensados a usuarias de fármacos anticonvulsivantes inductores y no inductores enzimáticos

Tipo de anticonceptivo hormonal	FAE-IE	FAE-NIE	Total general	%
AOC baja dosis de estrógenos	16*	7**	23	25,8
AOC alta dosis de estrógenos	0**	2*	2	2,2
Inyectable combinado	20*	9**	29	32,6
Inyectable progestageno	10**	3**	13	14,6
Píldora progestageno	10*	11**	21	23,6
SIU	0**	1**	1	1,1
Total general	56	33	89	100

* Prescripción incorrecta

** Prescripción correcta

AOC: Anticonceptivos Orales Combinados

SIU: Sistema Intrauterino con levonorgestrel

estudio donde el 9,2 % de usuarias los empleaban, a pesar de que se conoce que estas concentraciones tienen mayor riesgo de asociarse con fenómenos tromboembólicos, lo que hace inapropiado su uso en este grupo de pacientes (8).

Este trabajo tiene algunas limitaciones debido a que los AH son de venta libre, y no queda registro de su utilización cuando sea adquirido por las usuarias de FAE por fuera de lo dispensado por el asegurador, lo que puede subestimar el número de pacientes con interacciones farmacológicas entre FAE-IE y AH. Además, no se obtuvo información sobre el uso de otros medicamentos que puedan afectar el metabolismo de los anticonceptivos, ni se entrevistaron las pacientes para verificar el posible fallo, uso incorrecto o no adherencia del método. No se describen las características sociodemográficas de las pacientes incluidas, como tampoco de los médicos que hicieron la prescripción en aspectos tales como edad, tiempo de ejercicio, ubicación, etc. Tiene como fortaleza que la base de datos recoge información de una población numerosa, que corresponde aproximadamente al 14,1 % de los afiliados al SGSSS.

CONCLUSIONES

Un importante número de mujeres que reciben fármacos antiepilépticos toman concomitantemente anticoncepción hormonal. De estas, más de un 50 % podrían estar recibiendo la medicación de manera incorrecta. Se requieren más investigaciones que aborden los posibles errores de prescripción en mujeres en edad reproductiva que requieren medicaciones hormonales.

REFERENCIAS

1. Wang H, Bos JH, de Jong-van den Berg LT. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception*. 2010;85:28-31.
2. Vélez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:193-201.
3. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:113-34.
4. Thorneycroft I, Klein P, Simon J. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy Behav*. 2006;9:31-9.

5. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010;362:2185-93.
6. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:559-79.
7. Haider S, Darney PD. Injectable contraception. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50:898-906.
8. Guillemette T, Yount SM. Contraception and Antiepileptic Drugs. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57:290-5.
9. Schwenkhagen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure.* 2008;17:145-50.
10. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology.* 2006;28;66:S37-45.
11. Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:114-5.
12. Morrell MJ, Sarto GE, Shafer PO, Borda EA, Herzog A, Callanan M. Health issues for women with epilepsy: A descriptive survey to assess knowledge and awareness among health care providers. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9:959-65.
13. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology.* 1996;46:1534-9.
14. Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy—what women are hearing. *Seizure.* 1999;8:135-9.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.