



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE OXCARBAZEPINA (OCBZ)  
EN PACIENTES EPILÉPTICOS. MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES  
SÉRICOS DE OCBZ COMO ALTERNATIVA PARA LA TERAPIA  
INDIVIDUALIZADA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**SAMUEL SOTO MARTÍNEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

**JURADO ASIGNADO:**

- PRESIDENTE:** Inés Fuentes Noriega.
- VOCAL:** Juan Manuel Rodríguez.
- SECRETARIO:** Nelly Norma Castro Torres.
- 1er. SUPLENTE:** Liz Jannet Medina Reyes.
- 2º SUPLENTE:** Kenneth Carrasco Rubio.

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO DE NEUROPSICOFARMACOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**ASESOR DEL TEMA:**

Nelly Norma Castro Torres.

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

Dinora Fabiola González Esquivel.

**SUSTENTANTE:**

Samuel Soto Martínez.





## Índice de contenido.

	Página
Índice de figuras.....	V
Índice de tablas.....	VI
Símbolos y Abreviaturas.....	VII
<b>1. Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. Epilepsia.....	1
1.2. Clasificación de la epilepsia.....	1
1.3. Epidemiología de la epilepsia.....	4
1.4. Terapia farmacológica de la epilepsia.....	5
1.5. La oxcarbazepina (OCBZ) en el tratamiento de la epilepsia.....	6
1.5.1. Dosis y administración.....	7
1.5.2. Mecanismo de acción.....	8
1.5.3. Farmacocinética.....	9
1.5.4. Eficacia clínica.....	10
1.5.5. Efectos adversos.....	11
1.5.6. Interacciones farmacológicas.....	12
1.6. El enfoque poblacional para el análisis farmacocinético.....	14
1.7. Monitorización de fármacos antiepilépticos.....	15
<b>2. Capítulo 2. Antecedentes.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Capítulo 3. Justificación e hipótesis.....</b>	<b>25</b>
3.1. Justificación.....	25
3.2. Hipótesis.....	26
<b>4. Capítulo 4. Objetivos.....</b>	<b>27</b>
4.1. Objetivo general.....	27
4.2. Objetivos particulares.....	27
<b>5. Capítulo 5. Materiales y métodos.....</b>	<b>28</b>
5.1. Tipo de estudio.....	28
5.1.1. Fuente de datos y población bajo estudio.....	28



---

5.1.2. Determinación de MHD.....	28
5.1.3. Determinación de los parámetros farmacocinéticos.....	29
5.2. Manejo estadístico de datos.....	30
5.2.1. Determinación de la correlación de la concentración plasmática de MHD y la dosis de OCBZ.....	30
5.2.2. Influencia de las variables demográficas sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.....	31
5.2.3. Influencia de la terapia concomitante sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.....	32
5.2.4. Eficiencia predictiva de los modelos farmacocinéticos.....	32
5.2.5. Comportamiento de las concentraciones plasmáticas de MHD a través del margen terapéutico.....	33
5.3. Necesidad de monitorización terapéutica de MHD.....	34
<b>6. Capítulo 6. Resultados y discusión.....</b>	<b>35</b>
6.1. Relación de la concentración plasmática de MHD y la dosis de OCBZ.....	36
6.2. Influencia de las variables demográficas sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.....	38
6.2.1. Relación de las variables demográficas (peso, talla, edad e IMC), dosis y dosis ajustada por peso sobre la depuración aparente de MHD (Cl/F).....	38
6.2.2. Influencia del género.....	41
6.2.3. Influencia de la edad.....	43
6.3. Influencia de la terapia concomitante sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.....	49
6.4. Eficiencia predictiva de los modelos farmacocinéticos poblacionales para OCBZ.....	54
6.5. Comportamiento de las concentraciones plasmáticas de MHD a través del margen terapéutico..	58
6.6. Monitorización terapéutica de MHD como parte de la práctica clínica.....	59
<b>7. Capítulo 7. Conclusiones.....</b>	<b>63</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>65</b>



## Índice de figuras.

	Página
<b>Figura 1.</b> Estructura química de la molécula de OCBZ y de su metabolito MHD con propiedades anticonvulsivantes.....	6
<b>Figura 2.</b> Concentración plasmática de MHD al estado estacionario en función de la dosis de OCBZ (mg/día).....	37
<b>Figura 3.</b> Concentración plasmática de MHD al estado estacionario en función de la dosis de OCBZ ajustada por peso (mg/Kg/día).....	37
<b>Figura 4.</b> Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la dosis (mg/día) y dosis ajustada por peso.....	39
<b>Figura 5.</b> Depuración aparente de MHD (L/h) en función de las variables en estudio.....	40
<b>Figura 6.</b> Relación concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día). Segmentación por género.....	42
<b>Figura 7.</b> Relación de concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día) y la dosis ajustada por peso (mg/Kg/día). Segmentación por edad.....	44
<b>Figura 8.</b> Depuración aparente de MHD en función de las variables en estudio. Segmentación por edad.....	45
<b>Figura 9.</b> Relación concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día). Segmentación por tipo de terapia.....	50
<b>Figura 10.</b> Gráficas de la bondad de ajuste que demuestran la relación entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales.....	54
<b>Figura 11.</b> Distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias para los 3 modelos en estudio.....	55
<b>Figura 12.</b> Gráfica de bondad de ajuste entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales entre los grupos y distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias. Segmentación por tipo de terapia. Modelo II.....	56
<b>Figura 13.</b> Gráfica de bondad de ajuste entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales entre los grupos y distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias. Segmentación por tipo de terapia. Modelo III.....	56
<b>Figura 14.</b> Concentración plasmática de MHD (mg/L) en el estado estacionario de la población en estudio.....	58



---

## Índice de tablas.

	<b>Página</b>
<b>Tabla I.</b> Esquema de la clasificación de las epilepsias de la ILAE (1989).....	<b>2</b>
<b>Tabla II.</b> Síndromes electroclínicos y otras epilepsias (clasificación de las epilepsias de la ILAE 2010)...	<b>3</b>
<b>Tabla III.</b> Resumen de las propiedades farmacocinéticas de la OCBZ y MHD, principal metabolito activo en pacientes voluntarios después de una administración oral única de 600 mg.....	<b>10</b>
<b>Tabla IV.</b> Efecto de la Oxcarbazepina (OCBZ) y su monohidroximetabolito (MHD) sobre otros anticonvulsivantes.....	<b>14</b>
<b>Tabla V.</b> Datos demográficos de la población en estudio.....	<b>35</b>
<b>Tabla VI.</b> Características de coadministración de la población en estudio.....	<b>36</b>
<b>Tabla VII.</b> Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por género.....	<b>42</b>
<b>Tabla VIII.</b> Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por edad.....	<b>44</b>
<b>Tabla IX.</b> Datos comparativos de la población en estudio, segmentados por edad (3 grupos).....	<b>46</b>
<b>Tabla X.</b> Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por tipo de terapia.	<b>50</b>
<b>Tabla XI.</b> Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por uso de FAE's inhibidores (Valproato).....	<b>53</b>
<b>Tabla XII.</b> Datos demográficos de la población, segmentados por uso de FAE's inductores (Fenitoína, Carbamazepina, Primidona, etc.).....	<b>53</b>



## Símbolos y Abreviaturas.

<b>OMS</b>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>	<b>FAE</b>	<i>Fármacos antiepilépticos</i>
<b>CBZ</b>	<i>Carbamazepina</i>	<b>VAL</b>	<i>Ácido Valproíco</i>
<b>FEN</b>	<i>Fenitoína</i>	<b>FNB</b>	<i>Fenobarbital</i>
<b>PRI</b>	<i>Primidona</i>	<b>ILAE</b>	<i>Liga Internacional contra la Epilepsia</i>
<b>OCBZ</b>	<i>Oxcarbazepina</i>	<b>MHD</b>	<i>Monohidroxiderivado</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>	<b>LMT</b>	<i>Lamotrigina</i>
<b>CLO</b>	<i>Clobazam</i>	<b>LVM</b>	<i>Levetiracetam</i>
<b>GBP</b>	<i>Gabapentina</i>	<b>VGB</b>	<i>Vigabatrina</i>
<b>CZM</b>	<i>Clonazepam</i>	<b>DHD</b>	<i>Dihidroxiderivado</i>
<b>GT</b>	<i>Glucuronil transferasa</i>	<b>IC</b>	<i>Intervalo de confianza</i>
<b>INNN</b>	<i>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía</i>	<b>CYP</b>	<i>Citocromo P450</i>
<b>IMC</b>	<i>Índice de masa corporal</i>	<b>CI</b>	<i>Depuración plasmática</i>
<b>Cl<sub>r</sub></b>	<i>Depuración renal</i>	<b>Cl/F</b>	<i>Depuración aparente</i>
<b>F</b>	<i>Biodisponibilidad</i>	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<i>Tiempo de vida media</i>
<b>AUC</b>	<i>Área bajo la curva</i>	<b>Vd</b>	<i>Volumen de distribución</i>
<b>Vd/F</b>	<i>Volumen de distribución aparente</i>	<b>Vd<sub>ss</sub></b>	<i>Volumen de distribución en el estado estacionario</i>
<b>C<sub>max</sub></b>	<i>Concentración máxima</i>	<b>T<sub>max</sub></b>	<i>Tiempo para alcanzar la concentración máxima</i>
<b>C<sub>min</sub></b>	<i>Concentración mínima en el estado estacionario</i>		
<b>Kg</b>	<i>Kilogramo</i>		
<b>mg</b>	<i>Miligramo</i>		
<b>L</b>	<i>Litro</i>		
<b>m</b>	<i>metro</i>		
<b>h</b>	<i>Hora</i>		
<b>%</b>	<i>Por ciento</i>		



---

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1 Epilepsia.

La *epilepsia* es una afección de la función cerebral, crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas), desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial que se asocian a anomalías electroencefalográficas y que se presenta de manera no provocada<sup>1</sup>. Este trastorno se caracteriza por el surgimiento periódico e imprescindible de convulsiones.

El término *convulsión* se refiere a un trastorno transitorio del comportamiento, causado por la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones enteras de neuronas cerebrales<sup>2</sup>.

Las crisis convulsivas pueden ser provocadas por trastornos metabólicos, por hipertermia y además pueden presentarse crisis semejantes a las crisis epilépticas (crisis no epilépticas), pseudocrisis que están relacionadas a otras crisis neurológicas o psiquiátricas; se ha considerado que de todos los padecimientos convulsivos, la epilepsia representa el 50% de todos esos pacientes que han tenido trastornos convulsivos.

### 1.2 Clasificación de la epilepsia.

Durante el manejo de la epilepsia, es necesario determinar el tipo de crisis con el fin de centrar el enfoque de diagnóstico en un factor etiológico en particular, para seleccionar el tratamiento farmacológico adecuado<sup>3</sup>.

El proceso de diagnóstico en la práctica clínica consta de dos etapas: (1) la clasificación del tipo de crisis/síndrome y (2) la asignación de la causa; sin embargo, las clasificaciones se han centrado en gran medida en la primera.

Las crisis epilépticas se han clasificado en convulsiones *parciales*, que se inician de manera focal en un sitio cortical, y *generalizadas*, que abarcan ambos hemisferios desde el inicio. Las manifestaciones del comportamiento durante las crisis convulsivas dependen de las funciones que ejerza normalmente el sitio de la corteza en donde se originan las



convulsiones (las manifestaciones clínicas de las crisis, las causas de la epilepsia y el impacto psicosocial puede ser diferente en los adultos mayores) <sup>4-5</sup>.

Las convulsiones parciales se clasifican en tres tipos: (1) convulsión parcial *simple* que se vincula con preservación del conocimiento o estado de conciencia, (2) convulsión parcial *compleja* que conlleva un trastorno del conocimiento y (3) parciales con convulsiones tónico-clónicas generalizadas de manera consecutiva. Son ejemplos de convulsiones generalizadas las de ausencia, las mioclónicas y las tónico-clónicas<sup>2</sup>.

La etiología de la epilepsia es un factor importante tanto de la evolución clínica, como de su pronóstico; sin embargo, las clasificaciones actuales de la epilepsia no están basadas en el origen de la enfermedad. En alrededor de 70% de los pacientes, la causa no es encontrada. Muchas epilepsias primarias tienen bases genéticas, aunque muchos casos de epilepsias parciales son consecuencia de lesiones focales en la corteza, con un número mínimo atribuible a factores genéticos que dependen de múltiples genes<sup>3</sup>.

**Tabla I.** Esquema de la clasificación de las epilepsias de la ILAE (1989).

**Relacionadas con una localización (focales, parciales)**

Idiopáticas (p.ej., epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales)

Sintomáticas (p.ej., epilepsias del lóbulo temporal, epilepsias del lóbulo Frontal)

Criptogénicas.

**Generalizadas**

Idiopáticas, según la edad de comienzo (p.ej., convulsiones familiares neonatales benignas, epilepsia con ausencia infantil, epilepsia con ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil)

Criptogénicas o sintomáticas, por orden de edad (p.ej. síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut)

Sintomáticas

De etiología no específica

Síndromes específicos

**De localización indeterminada**

Con crisis tanto generalizadas, como focales

Sin características generalizadas o focales inequívocas

**Síndromes especiales**

Crisis relacionadas con la situación (p.ej., convulsiones febriles, crisis o estados epilépticos aislados).

(Gómez- Alonso, 2011<sup>6</sup>)



La etiología de la epilepsia la divide en cuatro categorías: idiopáticas, sintomática, provocada y criptogénica. La ILAE para la clasificación de la epilepsia se ha ocupado de su etiología y la ha dividido en tres categorías: genética, estructural/metabólica y de causa desconocida<sup>7</sup>. A pesar de los esfuerzos de esta clasificación, existen factores que complican la asignación de la causa, y estos se pasan por alto. **Tabla I.**

La nueva clasificación de las crisis epilépticas (**Tabla II.** ILAE, 2010) mantiene la dicotomía fundamental de la previa (**Tabla I.** ILAE, 1989), de manera que divide las crisis en focales y generalizadas, aunque esta última contiene modificaciones considerables dentro de las subdivisiones de cada tipo de crisis<sup>6</sup>.

**Tabla II.** Síndromes electroclínicos y otras epilepsias (clasificación de las epilepsias de la ILAE 2010).

**Síndromes electroclínicos (según la edad de comienzo)**

Periodo neonatal (p.ej., epilepsia neonatal familiar benigna)

Lactancia (p.ej., síndrome de West, síndrome de Dravet)

Infancia (p.ej., crisis febriles plus, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia benigna con puntas centrotemporales, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia con ausencias infantil)

Adolescente/adulto (p.ej., epilepsia con ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica progresiva)

Con relación menos específica con la edad (p.ej., epilepsias reflejas)

**Constelaciones distintivas** (p.ej., epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo, síndrome de Rasmussen, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico)

**Epilepsias atribuidas a causas estructurales metabólicas** (p.ej., ictus, malformaciones del desarrollo cortical, síndromes neurocutáneos)

**Epilepsias de causa desconocida** (p.ej., epilepsia rolándica benigna, síndrome de Panayiotopoulos)

**Entidades con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia** (p.ej., crisis febriles)

(Gómez- Alonso, 2011<sup>9</sup>)



---

### 1.3 Epidemiología de la epilepsia.

La epilepsia (parcial o generalizada) es relativamente común, con una prevalencia promedio por cada 1000 habitantes estimada en 5.5 en Europa, 6.8 en Estados Unidos y 7.5 en Australia. Los rangos de prevalencia por cada 1000 habitantes en países en vías de desarrollo son muy variados de acuerdo a los estudios; para África subsahariana van de 5.2 a 74.4, en Asia de 1.5 a 14 y en América Latina de 17 a 22. Los rangos de incidencia anual de la Epilepsia son por cada 100 000 habitantes 24 a 56 en Europa, 44 en Estados Unidos, 63 a 158 en África Subsahariana, 113 a 190 en América Latina y 28 a 60 en Asia. Al menos 3% de las personas serán diagnosticadas con epilepsia alguna vez en su vida<sup>8</sup>.

La incidencia anual de la epilepsia (convulsiones recurrentes no provocadas) se eleva de 90\* 100, 000 habitantes en personas entre las edades de 65 a 69 a más de 150 para los mayores de 80 años. El número de personas mayores con epilepsia está destinado a seguir aumentando, lo que supone una carga cada vez mayor sobre los recursos sanitarios sin dejar de lado que la mortalidad de la epilepsia en estos pacientes aumenta de 2 a 3 veces<sup>4-5</sup>.

Se calcula que aproximadamente entre 7 y 8% de la población mexicana padece algún trastorno del sistema nervioso. De los indicadores disponibles, se puede inferir que las enfermedades neurológicas alcanzan 10% de las hospitalizaciones anuales. Por otro lado, 28% de los pacientes neurológicos que asisten a consulta externa en Instituciones de tercer nivel, lo hacen por padecer epilepsia<sup>1</sup>.

Los estudios epidemiológicos, particularmente de prevalencia, han arrojado cifras aceptadas por la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* de siete enfermos por cada mil personas a nivel mundial. Sin embargo, esta cifra es conservadora, ya que las cifras de prevalencia reportadas en países en desarrollo, como lo es México, son más elevadas. Estudios epidemiológicos en zonas urbanas, suburbanas y rurales han dado como resultado una prevalencia de 15\*1000 habitantes, que mucho se aproxima a estudios de prevalencia semejantes en diversos países de Latinoamérica<sup>1</sup>.

La prevalencia de la epilepsia en México afecta a más de un millón de mexicanos, particularmente a la población infantil (Programa Prioritario de Epilepsia, 2014<sup>1</sup>). En México



existen programas que tienen como principal obligación difundir que la epilepsia es un padecimiento neurológico tratable y frecuentemente curable y que el paciente con esta enfermedad merece no solo el tratamiento médico óptimo, si no que igualmente su rehabilitación social y mejor calidad de vida<sup>1</sup>. A pesar de que la mayoría de los pacientes con epilepsia responde a un esquema farmacológico indicado, entre 30 y 40% de los pacientes continúa presentando crisis tanto en monoterapia, como en politerapia o en esquemas combinados, lo que implica una mayor morbi-mortalidad y una mayor discriminación psicosocial<sup>9</sup>.

#### **1.4 Terapia farmacológica de la epilepsia.**

Cuando el Neurólogo o el Médico han diagnosticado convulsiones o epilepsia, el siguiente paso es seleccionar la mejor forma de tratamiento. Si la epilepsia es diagnosticada (continúa la tendencia a tener crisis), el Neurólogo usualmente prescribe medicamento para prevenir las crisis. Si el fármaco (monoterapia) o los fármacos (politerapia) no tienen el efecto esperado, se intenta la cirugía, dieta especial, terapia complementaria o la estimulación del nervio vago<sup>3</sup>.

El objetivo principal del tratamiento de la epilepsia es: a) prevenir convulsiones posteriores o reducir su frecuencia al grado máximo posible (el riesgo relativo de la recurrencia de la epilepsia puede variar dependiendo del tipo de convulsión o síndrome, incluyendo falta de apego al tratamiento, procesos mórbidos concomitantes, uso de otros medicamentos, complicaciones más graves, entre otras<sup>9</sup>); b) evitar efectos adversos principalmente en los tratamientos prolongados (la farmacoterapia, sin embargo, presenta el riesgo de eventos adversos en alrededor de 30% después del tratamiento inicial); y c) permitir que los pacientes lleven vidas activas psicológicas y vocacionales<sup>3</sup>.

Durante los últimos 30 años se han desarrollado y puesto en el mercado, nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) con este objetivo en mente. En gran medida los medicamentos recientes como la Gabapentina (GBP), Lamotrigina (LMT) y Levetiracetam (LVM), se toleran mejor que los agentes más antiguos como la Fenitoína (FEN) y el Fenobarbital (FNB). Sin embargo, la eficacia de los nuevos fármacos (definida como el control de las convulsiones) no mostró ser diferente a la de los fármacos disponibles antes de 1980. La proporción de



pacientes diagnosticados con epilepsia que subsecuentemente se convertía en refractaria permaneció en 30% a pesar de la introducción de 15 nuevos FAE en los últimos 20 años. Muchos médicos comenzaron a usar combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción con la creencia de que la politerapia racional podría llevar a un mejor control de las convulsiones<sup>9-10</sup>.

Considerando la gran diversidad de efectos tóxicos que presentan los FAE, así como el hecho de que son medicamentos de uso crónico; una nueva generación de FAE fue introducida en la práctica clínica (entre ellos la OCBZ)<sup>11</sup>.

### 1.5 La Oxcarbazepina (OCBZ) en el tratamiento de la epilepsia.

La OCBZ es un ceto-derivado de la carbamazepina (CBZ). Se trata de un compuesto lipofílico neutro con un peso molecular de 252, 27Da, muy poco hidrosoluble, que en el ser humano se convierte casi por completo y de manera inmediata a un metabolito activo, el 10-monohidroxi-derivado o 10- hidroxicarbazepina (MHD). La **figura 1** muestra la estructura química de ambos compuestos<sup>12</sup>.

La OCBZ forma parte de los fármacos de primera línea en el tratamiento de crisis parciales<sup>3</sup> (con o sin generalización secundaria<sup>12</sup>) en adultos y en niños tanto en monoterapia, como en asociación con otros FAE<sup>13</sup>. Fue aprobada por la FDA en el año 2000 y está indicada en monoterapia o terapia adjunta en convulsiones de inicio parcial en pacientes mayores a 4 años<sup>14</sup> y como terapia adjunta en niños mayores a 2 años<sup>15</sup>.

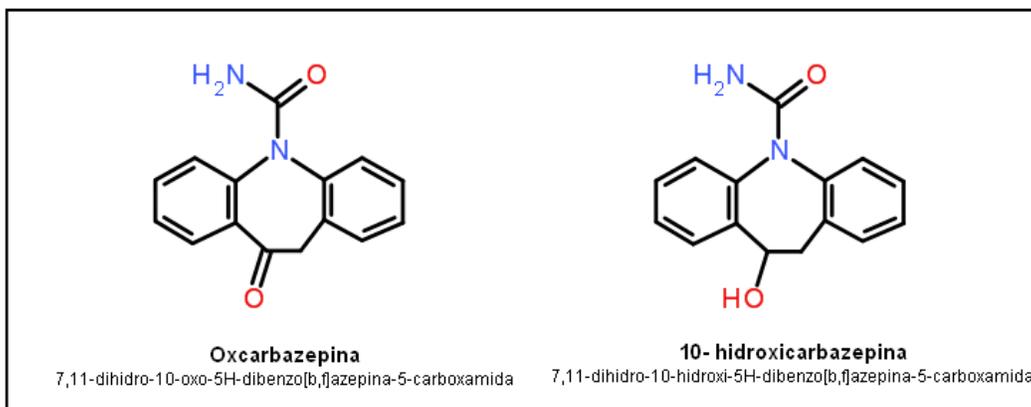


Figura 1. Estructura química de la molécula de OCBZ y de su metabolito MHD con propiedades anticonvulsivantes.



---

### 1.5.1 Dosis y administración.

La OCBZ está disponible como tabletas recubiertas para administración oral de 150, 300 y 600 mg. También está disponible como suspensión oral en una concentración de 300 mg/5mL<sup>3,16</sup>.

*Adultos.*

**Terapia adjunta:** La dosis inicial es de 600 mg/día dividida en dos. La dosis puede incrementarse a un máximo de 600 mg/día en intervalos semanales; la dosis diaria recomendada es de 1 200 mg/día y por arriba de ésta parecen ser más efectivas; sin embargo, muchos pacientes no toleran la dosis de 2 400 mg/día principalmente por sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>3,16</sup>.

**Cambio de politerapia a monoterapia:** los pacientes que reciben terapia adjunta pueden cambiar a un tratamiento en monoterapia con OCBZ empezando con una dosis de 600 mg/día dividida en dos, disminuyendo simultáneamente la dosis del FAE concomitante. Una vez iniciado el tratamiento con OCBZ, el FAE concomitante debe ser completamente retirado después de tres a seis semanas. La dosis de OCBZ puede incrementarse si es necesario en un máximo de 600 mg/día en intervalos semanales para alcanzar la dosis recomendada de 2400mg/ día. Algunos estudios indican que la dosis de 1 200 mg/día es efectiva después del retiro del FAE concomitante<sup>3,16</sup>.

**Monoterapia inicial:** Pacientes no tratados previamente con un FAE pueden iniciar con OCBZ en monoterapia a una dosis de 600 mg/día dividida en dos. La dosis debe ser incrementada 300 mg/ día cada tercer día hasta un total de 1200 mg/día. Las dosis de 2 400 mg/día han sido efectivas en pacientes que cambian de algún otro FAE a OCBZ en monoterapia<sup>3,16</sup>.

*Pacientes pediátricos.*

**Terapia adjunta:** Para niños de 4 a 16 años, la dosis inicial de OCBZ es de 8 a 10 mg/kg al día dividida en dos (sin exceder 600 mg por día). La dosis deseada debe ser alcanzada



en un período de dos semanas y depende del peso del paciente (20 a 29 kg = 900 mg/día, 29.1 a 39 kg = 1200 mg/día y arriba de 39 kg= 1800 mg/día). La misma dosis es utilizada para niños de 2 a 4 años. Para pacientes de peso menor a 20 kg se debe considerar una dosis de 16 a 20 mg/kg al día dividida en dos. La dosis máxima de mantenimiento debe alcanzarse en un período de dos a cuatro semanas y no debe exceder de 60 mg/kg al día dividida en dos<sup>3, 16</sup>.

**Cambio de politerapia a monoterapia:** los pacientes que reciben terapia adjunta pueden cambiar a un tratamiento en monoterapia con OCBZ empezando con una dosis de 8 a 10 mg/kg por día dividida en dos dosis mientras se reduce la dosis del FAE concomitante. El FAE concomitante puede ser retirado de tres a seis semanas, mientras la dosis de OCBZ incrementa hasta un máximo de 10 mg/kg al día en intervalos de una semana<sup>3, 16</sup>.

**Monoterapia inicial:** La dosis inicial de OCBZ debe ser de 8 a 10 mg/kg al día dividida en dos tomas. La dosis debe ser incrementada en 5 mg/kg al día cada tercer día, hasta que se alcance la dosis diaria recomendada<sup>3, 16</sup>.

### 1.5.2 Mecanismo de acción.

El mecanismo preciso por el cual la OCBZ y el metabolito MHD ejercen sus efectos anticonvulsivantes no son conocidos del todo<sup>3, 15</sup>.

La OCBZ ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del MHD. El mecanismo de acción se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos<sup>17</sup>.

Aunque estos mecanismos de acción son análogos a los de la CBZ, la descripción de pacientes resistentes a la CBZ en los que resulta eficaz la OCBZ, sugiere que la OCBZ tiene algún mecanismo de acción adicional, posiblemente en canales de potasio el cual puede ser el aumento de la conductancia de potasio y la modulación de alta tensión activada por los canales de calcio, lo que puede contribuir a sus efectos anticonvulsivos en pacientes



resistentes<sup>3</sup>. No se han podido demostrar efectos gabaérgicos ni glutamérgicos de la OCBZ ni del MHD<sup>12</sup>.

### 1.5.3 Farmacocinética.

Tras la administración oral (en tabletas o suspensión, con o sin alimentos) de OCBZ se absorbe completamente y metaboliza a MHD, responsable principal del efecto farmacológico de la OCBZ. La reducción se da a través de una cetoreductasa no microsomal y no inducible. Aproximadamente 40% de MHD se fija a proteínas séricas, principalmente a albúmina. El MHD es posteriormente metabolizado por conjugación con ácido glucurónico (UDP-glucuronil-transferasa), la cual es sensible a la inducción y al igual que la cetoreductasa no ha demostrado tener polimorfismos<sup>15</sup>. Cantidades menores (4% de la dosis) son oxidadas al metabolito farmacológicamente inactivo (10,11-dihidroxiderivado, DHD) <sup>17</sup>. El metabolismo de la OCBZ no da lugar a la formación de epóxidos (metabolito responsable de los eventos adversos de la CBZ) <sup>18</sup>.

La OCBZ y el MHD exhiben una farmacocinética lineal y a diferencia de la CBZ no inducen su propio metabolismo<sup>19</sup>. Su eliminación del organismo es por metabolitos excretados fundamentalmente por vía renal. Más del 95% de la dosis aparece en la orina con menos de 1% como OCBZ inalterada. Menos de 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal y aproximadamente 80% de la dosis se excreta en orina, como glucuronidos de MHD (49%), o como MHD inalterado (27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente 3% de la dosis y los conjugados de la OCBZ 13% de la misma. La OCBZ se elimina rápidamente del plasma con una vida media de 1.3 a 2.3 horas. Por el contrario, la vida media de eliminación plasmática de MHD es en promedio de  $9.3 \pm 1.8h$ <sup>17</sup>. En niños de 2 a 5 años y de 6 a 12 años la vida media del MHD es de 4.8 a 6.7h ( $\pm 1.3h$ ) y 7.2 a 9.3h respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en el estadio estacionario se alcanzan en 2 a 3 días siguiendo un esquema de dos tomas al día<sup>15</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de MHD son mayores en pacientes con disfunción renal y en adultos mayores por la reducción de la depuración renal y menores en niños sanos de



2 a 5 años de edad, comparados con niños mayores y adultos, por el aumento de la depuración sistémica. Se recomienda el ajuste de dosis para estas poblaciones<sup>20</sup>. Para adultos mayores el ajuste debe realizarse con base en la depuración de creatinina, aunque no existen guías específicas para el uso de OCBZ en adultos mayores<sup>21</sup>. Los principales parámetros farmacocinéticos del MHD se muestran en la **Tabla III**.

**Tabla III.** Resumen de las propiedades farmacocinéticas de la OCBZ y MHD, principal metabolito activo en pacientes voluntarios después de una administración oral única de 600 mg. *Wellington, 2001*<sup>20</sup>

Parámetro	Oxcarbazepina	MHD
$C_{max}$ (mg/L)	1.05-1.74	5.44-8.85
$T_{max}$ (h)	1.0-2.0	4.0-6.6
AUC (mg/L*h)	5.10-6.84	80-220
Unión a proteínas plasmáticas (%)	60-67	37-43
$Vd_{ss}$ (L)	-	49
$Vd_{ss}$ ajustada por peso (L/Kg)	-	0.7-0.8
$T_{1/2\beta}$ (h)	1.0-2.5	6.5-24.3
$Cl_r$ (L/h)	-	0.71-1.26
Excreción (%Dosis)	>96% en orina <sup>a</sup>	-
	<4% en heces	-

a. La mayoría de la dosis administrada es excretada como el glucurónido conjugado de MHD (49%) y OCBZ (9%) y MHD sin cambios (27%).

AUC= Área bajo la curva concentración plasmática- tiempo;  $C_{max}$ = Concentración plasmática máxima;  $Cl_r$ = Depuración renal;  $t_{1/2\beta}$ = tiempo de vida media;  $t_{max}$ = Tiempo para alcanzar  $C_{max}$ ;  $Vd_{ss}$ =Volumen de distribución en el estado estacionario.

#### 1.5.4 Eficacia clínica.

Se ha demostrado la eficacia de la OCBZ en monoterapia para crisis parciales en adultos y en pacientes pediátricos<sup>13</sup> (aunque se requieren más estudios para evaluar su uso como fármaco de primera línea en niños<sup>22</sup>). En caso de crisis refractarias existen estudios que evidencian su eficacia moderada a dosis elevadas (que demuestran ser menos toleradas<sup>13</sup>)



aunque algunos otros estudios concluyen que la información es insuficiente para afirmar la efectividad de la OCBZ en crisis refractarias (otros autores han confirmado su eficacia a largo plazo<sup>23</sup>) y no existe suficiente evidencia de igualdad o superioridad de la eficacia en el tratamiento de estas crisis con OCBZ que el tratamiento con la CBZ <sup>13, 24</sup>. Para el uso como terapia adjunta se ha comprobado su eficacia tanto en niños, como en adultos<sup>13, 16</sup>.

#### 1.5.5 Efectos adversos.

La frecuencia de los efectos adversos relacionados con la administración de OCBZ es muy variable según los diversos estudios, refiriéndose una frecuencia de entre 26 y 82% en estudios en monoterapia y entre 32 y 91% en politerapia. Estos efectos adversos son generalmente transitorios y tolerables con respecto a los FAE clásicos, que mostraron mayor tasa de suspensión del tratamiento debido a las reacciones adversas generadas<sup>12</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes involucran el SNC e incluyen dolor de cabeza, somnolencia, mareo y náusea, las cuales al ser dosis dependientes se resuelven ajustando la dosis. La OCBZ ha sido asociada con eventos adversos del SNC tales como alentamiento psicomotor, dificultades de concentración y problemas del habla y del lenguaje<sup>15</sup>.

Otras reacciones adversas reportadas tales como ataxia, alopecia, constipación crónica idiopática, fotosensibilidad, diplopía, edema, nerviosismo, nistagmo, dispepsia, fatiga, anorexia, pérdida de la memoria, modo anormal de caminar, leucopenia (aunque no se ha demostrado de manera objetiva con OCBZ pero si para CBZ<sup>12</sup>), síndrome de intestino irritable, dolor abdominal, somnolencia, temblores y visión anormal son puestas de manifiesto por algunos autores entre otros efectos adversos<sup>1-3, 12, 18, 25</sup>. No se ha relacionado el impacto en la función cognitiva con el uso de OCBZ en pacientes sanos y adultos con epilepsia<sup>26</sup>.

Las reacciones idiosincráticas más comunes reportadas con la OCBZ son las erupciones cutáneas (3%), pero la ocurrencia es menor que con CBZ (5%). Erupción cutánea benigna, maculo-papular, urticaria y erupciones morbiliformes ocurren durante la primera y segunda semana de tratamiento y son manejadas de forma sintomática (ej. uso de difenhidramina)



---

y retiro de la OCBZ. Aunque es raro, pueden ocurrir casos de dermatitis exfoliativa y síndrome de Steven-Johnson. Existen reacciones cruzadas entre la OCBZ y la CBZ.

En casos aislados de sobredosis, los pacientes han presentado reacciones adversas como las descritas anteriormente y todos los pacientes se han recuperado con tratamiento sintomático sin elevar los niveles de MHD exageradamente (la conversión de OCBZ a MHD tiene velocidad limitada) aunque la concentración de OCBZ si ha presentado valores superiores<sup>12</sup>.

Se han reportado casos de hiponatremia en pacientes tratados con OCBZ y CBZ aunque con OCBZ se presenta mayor incidencia y puede deberse a mayor sensibilidad de los túbulos colectores hacia la OCBZ<sup>27</sup>.

Para minimizar los efectos adversos de los FAE y alcanzar una terapia efectiva en el tratamiento de la epilepsia se tiene que considerar que la mayoría de sus efectos neurotóxicos son dosis-dependientes, por lo que este tipo de eventos puede prevenirse reduciendo la dosis del FAE empleado (lo que reduce sus concentraciones plasmáticas por su relación dosis- concentración), evitando la politerapia o sustituyendo el tratamiento por algún FAE mejor tolerado<sup>28</sup>.

### **1.5.6 Interacciones farmacológicas.**

Aunque la monoterapia permanece como la primera opción para el tratamiento de la epilepsia, las combinaciones de varios FAE son usadas frecuentemente en pacientes que no responden a la medicación en monoterapia, pueden ser usados algunos otros medicamentos que se estén utilizando como terapia para condiciones asociadas a la epilepsia (en estudios de utilización de medicamentos se ha demostrado que de 19% a 24% de los pacientes con epilepsia utilizan politerapia con FAE, 64% de las epilepsias refractarias son manejadas con politerapia con diversos FAE<sup>29</sup>). Cuando se utilizan medicamentos en politerapia existe la posibilidad de que ocurran interacciones medicamentosas relevantes (el riesgo aumenta con la edad); considerando que el



tratamiento de la epilepsia es durante períodos largos, que algunos FAE clásicos son de estrecho índice terapéutico y además la mayoría se metabolizan por CYP450.

Comparados con los FAE clásicos, muchos de los FAE de nueva generación parecen inducir o inhibir en menor proporción la actividad de enzimas del citocromo P450 (CYP) y Glucuroniltransferasas (GT) <sup>30</sup>.

Mientras que a la CBZ se le asocia con un número significativo de interacciones fármaco-fármaco, la OCBZ tiene un menor potencial para estas interacciones. Tanto la OCBZ como el MHD no han mostrado tener efectos sobre algunas de las principales enzimas CYP, aunque sí inhibe CYP2C19 (resultando en concentraciones elevadas de FEN), induce CYP3A4 y CYP3A5 (interfiriendo en el metabolismo de algunos otros FAE **Tabla IV**) y la UDP- GT donde se comporta como un inductor débil, ya que no afecta a los fármacos eliminados por esta vía (ej. VAL y LMT; en el caso de la LMT, ésta no interfiere sobre los parámetros farmacocinéticos del MHD, aunque si se ha observado una mayor asociación de eventos adversos cuando se utilizan juntas<sup>31</sup>). La administración concomitante de OCBZ disminuye las concentraciones séricas de dos componentes hormonales, (levonorgestrel y etinilestradiol, en dosis mayores de 200 mg/día, por estimulación de CYP3A4 entre otros) <sup>21, 29-30</sup> presentes en anticonceptivos orales, lo que debe ser tomado en cuenta ya que el método de anticoncepción puede ser menos efectivo.

La OCBZ disminuye la biodisponibilidad de felodipina en 28% y el verapamil disminuye la concentración de MHD; no se han encontrado efectos de la OCBZ sobre la warfarina a dosis de 900 mg/día, aunque no se han estudiado dosis mayores<sup>15</sup>.

La combinación de CBZ con OCBZ comúnmente se asocia con efectos neurotóxicos que pueden ser explicados por su mecanismo de acción similar, por lo que al utilizar combinaciones de FAE con diferentes mecanismos de acción, es de esperarse que esto sea más benéfico<sup>30</sup>.

Los nuevos FAE tienen un menor potencial de presentar interacciones farmacocinéticas que los FAE clásicos, pero son susceptibles a presentarlos a medida en que son utilizados



como terapia adyuvante con los FAE clásicos. Las interacciones de los nuevos FAE sin embargo, están limitadas<sup>29</sup>.

Tabla IV. Efecto de la Oxcarbazepina (OCBZ) y su monohidroximetabolito (MHD) sobre otros anticonvulsivantes

FAE	OCBZ sobre otros FAE	FAE sobre MHD
Carbamazepina	-(0-22%)	-(40%)
Carbamazepina 10,11- epóxido	+ (30%)	NA
Felbamato	ND	=
Gabapentina	=	=
Lamotrigina	-(0-30%) ***	=
Levetiracetam	-(0-20%)	NA
Fenobarbital	+ (15%)	-(31%) **
Fenitoína	+ (0-40%)	-(30-35%) **
Topiramato	-	NA
Ácido Valpróico	=	-(0-18%)*

FAE, fármaco antiepiléptico; MHD, 10,11- dihidroxi-carbamazepina; ND, no disponible, - disminución, + aumento, = no relevante. \* Otros autores sin embargo señalan que no hay evidencia suficiente que señale influencia en el metabolismo de la OCBZ o que indique requerimiento de ajuste de dosis. \*\* Aunque algunos estudios doble ciego han indicado que estas diferencias en la concentraciones no son clínicamente significativas *Horga y cols., 2006*<sup>26</sup>; *Wellington, 2001*<sup>20</sup>. \*\*\* La interacción ha mostrado no ser significativa y no requiere ajuste de dosis *Theis y cols., 2005*<sup>31</sup>

*Phelps y Wheless, 2005*<sup>15</sup>

### 1.6 El enfoque poblacional para el análisis farmacocinético.

La gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en una población está definida por las características de la misma en cuanto a la edad, peso, género, enfermedades concomitantes, entre otros. Esto ha conducido a un enfoque en los estudios farmacocinéticos que permite analizar de manera conjunta esta información con la información clínica de una población. La farmacocinética poblacional puede definirse como



el estudio de las características básicas de un fármaco disponible en la población, considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual; la estimación de la variabilidad es el principal objetivo del estudio poblacional<sup>32</sup>.

Un modelo es la relación entre los valores observados (ej. concentraciones plasmáticas) y todos aquellos factores que afectan dicho valor (función renal, hepática, edad, etc.). Si se conocen los parámetros apropiados se podrá aplicar una ecuación farmacocinética para predecir la concentración de fármaco en un determinado compartimento tras la administración de una determinada dosis y forma de administración<sup>33</sup>.

La sistematización de la información sobre la cinética de los fármacos en grupos de pacientes, considerando la influencia de diversos factores fisiopatológicos, demográficos y la magnitud de la variabilidad inter e intraindividual es uno de los principales objetivos de la farmacocinética poblacional<sup>32</sup>.

El parámetro farmacocinético de mayor interés es el de la depuración plasmática (Cl), sobre el cual suelen influir un importante número de variables y contribuye a determinar en gran medida las necesidades de dosificación<sup>34</sup>.

El beneficio de estos estudios farmacocinéticos no solo radica en la construcción de un modelo que permita predecir las concentraciones en los pacientes<sup>33</sup> sino también en su utilización por parte de los clínicos como soporte en la toma de decisiones para la prescripción de medicamentos, estableciendo pautas de administración especiales (en los que no se posee información previa sobre los parámetros farmacocinéticos individuales) para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro, identificando factores de riesgo, ineficacia y toxicidad<sup>32</sup>.

### **1.7 Monitorización de fármacos antiepilépticos.**

La monitorización de los FAE inició en la década de los setenta; en esta primera fase, la determinación de los niveles séricos permitió detectar la variabilidad interindividual, identificar y cuantificar la influencia de factores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos (variabilidad intraindividual). Además se puso de manifiesto lo frecuente que era el incumplimiento y los factores que influían en ese incumplimiento.



Desde el punto de vista clínico se establecieron intervalos óptimos (el objetivo final de la monitorización es encontrar un balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad de un fármaco, mediante el ajuste o individualización de la dosis guiado de la determinación de la concentración plasmática del fármaco<sup>33</sup>), que eran eficaces y bien tolerados en la mayor parte de los pacientes y que empezaron a servir como punto de referencia para ajustar la dosis en los casos en los que era difícil valorar clínicamente la respuesta<sup>35</sup>.

Los nuevos FAE se han comercializado con la consideración de que, por tener un perfil farmacocinético más favorable y un mejor índice terapéutico, no requerían la monitorización de los niveles séricos<sup>25</sup>.

Para la monitorización farmacocinética de la OCBZ se ha propuesto (según la ILAE) un intervalo de concentraciones plasmáticas de MHD de 13 a 35 mg/L (50 a 140  $\mu$ mol/L, aunque en algunos estudios se ha observado que los niveles mayores a 30mg/L se asocian con un mayor riesgo de presentar eventos adversos<sup>36</sup> valor que está dentro del intervalo de referencia sugerido por la ILAE), aunque se observa una gran variabilidad y por lo tanto los márgenes de eficacia y los de toxicidad se sobreponen<sup>37</sup>. A pesar de lo indicado por la ILAE, no existe consenso sobre el margen terapéutico y diferentes autores difieren en el valor de estos márgenes<sup>36</sup>.

La monitorización de la OCBZ y de algunos FAE de generaciones recientes ha sido un tema de controversia debido a la falta de datos suficientes que aseguren su margen terapéutico<sup>11</sup>. A pesar de esto, al igual que con los clásicos; su monitorización puede ayudar a conocer mejor su farmacología clínica y los factores que la alteran; además, puede ser útil para individualizar el tratamiento en pacientes en los que se haya establecido un nivel empírico de referencia tanto para controlar el cumplimiento, como para reajustar la dosis en presencia de factores con una influencia farmacocinética impredecible<sup>35</sup> y puede ser de especial interés en sub-poblaciones especiales de pacientes, como en pacientes con insuficiencia renal, pacientes en politerapia (principalmente inductores enzimáticos) y población geriátrica y pediátrica, donde su farmacocinética se ve modificada y aumenta la vulnerabilidad de la población para presentar una reacción adversa, debido a las características de la población.



## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.



Estos nuevos FAE han mostrado ser mejor tolerados que los clásicos y aunque hace tiempo fue considerado innecesario monitorizar sus niveles séricos<sup>29</sup>, la información actual no ha permitido señalar márgenes terapéuticos claros para estos<sup>36</sup>. También se ha demostrado que estos fármacos presentan importante variación inter e intraindividual, por lo que su índice terapéutico podría ser estrecho<sup>15, 19, 26, 38</sup>. La variabilidad en la farmacocinética (y la influencia de variables demográficas y coadministración de otros fármacos) de la OCBZ podría convertirla en candidato a su monitorización dentro de la práctica clínica.

Algunos autores han reportado que la incidencia de eventos adversos está relacionada a la edad (particularmente con hiponatremia), pero no a la dosis de OCBZ, concentraciones plasmáticas de MHD o número de FAE concomitantes<sup>19, 39</sup>.

Se ha observado también que las dosis elevadas de OCBZ y el número de FAE concomitantes puede incrementar el riesgo de presentar hiponatremia inducida por OCBZ y debido a que muchos pacientes son asintomáticos es recomendable valorar los niveles de sodio, lo que a su vez puede llevar a disminución de las dosis de OCBZ o a su discontinuación<sup>40</sup>.



## CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.

---

### 2. ANTECEDENTES.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes, afecta a más de tres millones de personas en los Estados Unidos y alrededor de 50 millones de personas en el mundo<sup>3</sup>.

La OMS reconoció que la epilepsia (año 2001) representa un problema de salud pública por su magnitud, trascendencia y vulnerabilidad. La trascendencia de este problema es notoria; ya que afecta a toda la sociedad, considerando que es un padecimiento crónico con alta morbilidad y baja mortalidad. Los indicadores de morbi- mortalidad reflejan la repercusión social y la calidad de vida atribuible a la epilepsia representan una carga, no sólo en el paciente, si no en su núcleo familiar, particularmente por el rechazo de la sociedad hacía la persona que sufre la epilepsia, por la ignorancia y prejuicio de este problema de salud<sup>1</sup>.

En la última década se han incorporado a la terapia nuevos FAE, cuyos estudios actuales están orientados a demostrar su eficacia y menores efectos secundarios comparados con los FAE “clásicos” (carbamazepina (CBZ), ácido valproíco (VAL), fenitoína (FEN), fenobarbital (FNB) y primidona (PRI)) utilizándolos como monoterapia en el control de epilepsias de reciente diagnóstico. Aunque estos FAE clásicos tienen la ventaja de su familiaridad y de su probada eficacia, muchos pacientes presentan crisis convulsivas refractarias a y/o efectos adversos indeseados que obligan a discontinuar la terapia<sup>9</sup>.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y otras organizaciones han puesto en marcha guías para la elección de nuevos FAE. Casi todos los nuevos FAE pueden ser seleccionados como terapia adicional para el tratamiento de la epilepsia. Muchos de ellos también han sido recomendados como monoterapia (se prefiere la monoterapia a la politerapia, debido a la eficacia similar y la mayor tolerabilidad; aunque en casos descontrolados la monoterapia puede fallar<sup>28</sup>) debido a que son tan efectivos como los FAE “clásicos”<sup>25</sup>.

La búsqueda de un fármaco que prescindiera de los inconvenientes del metabolito tóxico de la CBZ (el *10- Epóxido*), dio lugar a la síntesis y desarrollo de la Oxcarbazepina (OCBZ).



A pesar de tener un perfil de seguridad más amplio, algunas guías recomiendan a la CBZ como la primera línea de tratamiento para las crisis parciales (en E.U la OCBZ también es considerada de primera línea para crisis parciales simples, parciales complejas y secundariamente generalizadas<sup>3</sup>) debido a la carencia de evidencia sobre la eficacia de los FAE más recientes<sup>24</sup>. Aunque la CBZ ha sido el FAE de primera línea en el tratamiento de las crisis parciales, es recomendable cambiar progresivamente la CBZ por la OCBZ<sup>25</sup>.

Los estudios farmacocinéticos pueden ser utilizados por los clínicos como soporte en la toma de decisiones para la prescripción de medicamentos, estableciendo pautas de administración especiales para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro, e identificando factores de riesgo, ineficiencia y toxicidad. Una de las principales aplicaciones de los estudios de farmacocinética poblacional es la identificación de las variables predictoras que influyen en el comportamiento cinético, entre las que destacan el género, la edad y el peso, así como poblaciones especiales, principalmente la población pediátrica y geriátrica<sup>32</sup>.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias que permiten la optimización de la dosificación a partir de la determinación de las concentraciones sanguíneas de fármacos o de sus metabolitos. Como parte de la farmacocinética clínica, la farmacocinética poblacional, que estudia la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos básicos y la influencia sobre los mismos de diversas covariables fisiopatológicas o clínicas en poblaciones definidas de pacientes, tiene como objetivo mejorar la terapia en pacientes concretos mediante el uso de criterios farmacocinéticos<sup>33</sup>.

A pesar del uso de este tipo de optimización en la terapia, la experiencia en estudios farmacológicos ha permitido apreciar la gran variabilidad que representan los parámetros farmacocinéticos en una población de pacientes; lo que ha originado la realización de estudios poblacionales orientados a cuantificar el efecto de diferentes factores (edad, peso, género, enfermedades concomitantes, entre otros) en los procesos farmacocinéticos, con el fin de minimizar la variabilidad que, en un principio, era inexplicable<sup>32</sup>.

La farmacocinética poblacional estima los valores promedio de los parámetros cinéticos, como la depuración, el volumen de distribución y la biodisponibilidad y, además, evalúa la



variabilidad de estos parámetros en una población en estudio. La depuración es uno de los parámetros farmacocinéticos más importantes a pesar de su alta variabilidad, ya que indica la velocidad con que se está eliminando el fármaco, involucrando todos los mecanismos de depuración del organismo y cómo deberá ser la frecuencia de administración de dicho fármaco<sup>38</sup>.

Son diversos los factores fisiopatológicos, clínicos y demográficos que pueden modificar las características cinéticas de la mayor parte de los fármacos, exigiendo en muchas ocasiones modificaciones de dosificación adecuadas<sup>33</sup>.

Las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre géneros se han reportado en 28%, de acuerdo a estudios realizados con diversos fármacos en los que, además, se ha observado que el género femenino requiere menor dosis con respecto al masculino; estas diferencias podrían deberse a factores como el contenido de agua y grasa corporal. Las diferencias en el tamaño corporal indican un mayor volumen de distribución y depuración total para la mayor parte de los medicamentos en el género masculino; sin embargo, la mayor cantidad de grasa corporal en el femenino puede incrementar el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos. Con respecto a los procesos hepáticos por medio de algunas de las isoenzimas CYP, se han encontrado diferencias entre géneros<sup>32</sup>; sin embargo, la OCBZ y su metabolito el MHD siguen otras vías en su metabolismo.

Con la edad sobrevienen cambios significativos en la composición corporal (incremento en la grasa corporal y disminución del agua corporal). Como resultado de esto último, los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución con una prolongación del tiempo de vida media.

Con el paso de los años, la masa renal disminuye aproximadamente 25 a 30%. Después de los 30 años, la depuración renal disminuye 8mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup> por década. Sin embargo, las concentraciones de creatinina sérica pueden permanecer dentro de los límites normales porque los ancianos producen menos creatinina. Aproximadamente, la tercera parte de los individuos no tiene alteraciones en su función renal y hay un pequeño grupo de pacientes que muestra un incremento significativo en la depuración de creatinina.



*Población Pediátrica.*

La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que implican importantes alteraciones en la farmacocinética y en la dosificación. El proceso de absorción muestra cambios con la edad principalmente en neonatos, debido al pH gástrico. El vaciamiento gástrico se retrasa un poco conforme la edad aumenta.

En los neonatos se observan diversos factores que implican un aumento en el volumen aparente de distribución de la mayor parte de los fármacos, especialmente los hidrosolubles. Las reacciones de hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico suelen ser las más afectadas en el recién nacido. La excreción renal también está disminuida (debido a la inmadurez en la filtración glomerular y la secreción tubular), pero se incrementa durante el primer año de vida. La maduración final renal se produce, aproximadamente a los 3 años de edad.

*Población geriátrica.*

La disminución de la natalidad y el incremento en la esperanza de vida han aumentado significativamente la población geriátrica.

La población geriátrica se caracteriza por el deterioro fisiológico progresivo que justifica diversas modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos factores de deterioro fisiológico pueden contribuir a la disminución en la absorción gastrointestinal y en la biodisponibilidad de los medicamentos. Los ancianos tienen disminuida la función hepática y renal<sup>32-33</sup>.

La importancia de la edad sobre la influencia en la farmacocinética de la OCBZ radica principalmente en la función renal ya que más del 95% de la OCBZ y sus metabolitos se elimina por excreción renal a través de la orina.

Las interacciones de fármacos constituyen uno de los factores clínicos con mayor influencia en la farmacocinética por la frecuencia con la que se recurre a la politerapia, especialmente en ciertas poblaciones de pacientes geriátricos o pacientes hospitalizados. Las



## CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.

---

interacciones con base farmacocinética son muy numerosas y pueden afectar a los diferentes procesos de A.D.M.E (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), teniendo en muchas ocasiones una importante trascendencia clínica<sup>33</sup>.

Aunque se reconoce la conveniencia de iniciar el tratamiento antiepiléptico con monoterapia, 30% de los pacientes no responde a una o varias monoterapias (con FAE de primera y segunda generación) y en ellos suele recurrirse a la asociación de dos o más FAE. Por otra parte, hay epilepsias especialmente resistentes al tratamiento farmacológico, en las que con mucha frecuencia se necesita recurrir a la politerapia, por lo que cabe plantearse si no sería conveniente empezar el tratamiento directamente con biterapia<sup>41-43</sup>.

Los modelos poblacionales proporcionan una guía inicial para desarrollar regímenes de dosificación con el fin de alcanzar y mantener una determinada concentración en cada paciente.

Un abordaje poblacional está constituido por un modelo farmacocinético (suele ser compartimental) y un modelo de regresión, que correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético tales como depuración, volumen de distribución, etc., con variables continuas como la edad, peso, depuración de creatinina; o categóricas como género o tipo de terapia.

Para establecer un modelo de regresión es necesario tener definidas las variables que se correlacionan en un intervalo amplio (variables continuas) o en proporción suficiente (variables categóricas). Otro componente fundamental de estos modelos es la varianza, dicho modelo cuantifica la variabilidad farmacocinética interindividual (parámetros farmacocinéticos) y residual (concentraciones). Cuando este modelo es aplicable, puede dar estimaciones adecuadas de las características poblacionales<sup>32</sup>.

Para superar los inconvenientes de los estudios farmacocinéticos clásicos, se han desarrollado métodos de estimación de parámetros farmacocinéticos clásicos, los cuales permiten analizar conjuntamente información clínica y farmacocinética procedente de un amplio número de individuos, incluso cuando el número de datos de concentración



disponibles por cada individuo es reducido. Esta información puede ser la obtenida en el curso de la monitorización y no supone un gasto adicional, además la población de interés está mejor representada que en los estudios tradicionales; sin embargo, estos estudios requieren métodos matemático-estadísticos complejos y la ayuda de programas informáticos<sup>44</sup>. Para que la farmacocinética aplicada sea clínicamente útil se requiere de un modelo farmacocinético que describa la concentración del fármaco tras una determinada pauta de dosificación.

Hasta la publicación del presente estudio, se han reportado diversos estudios sobre la farmacocinética poblacional de la OCBZ, cuyos resultados han sido diversos. En un estudio realizado en pacientes coreanos<sup>19</sup> no se encontró asociación entre la concentración de MHD y la edad del paciente, peso, género o tipo de convulsiones; a su vez, se confirmó una vez más la relación lineal entre la dosis ajustada por peso y la concentración plasmática de MHD.

En otros estudios, en los que además de observar una relación lineal entre la dosis de OCBZ y la concentración plasmática de MHD, se han determinado ecuaciones constituidas de la siguiente manera<sup>45</sup>:

1.  $[MHD] \text{ en mg/L} = 0.95 * \text{Dosis OCBZ en mg/ Kg para pacientes en monoterapia con OCBZ}$  (se observa una relación similar en pacientes en co-medicación con LMT, VAL o vigabatrina (VGB));
2.  $[MHD] \text{ en mg/mL} = 0.67 * \text{Dosis de OCBZ en mg/Kg para la combinación de OCBZ con algún inductor enzimático (Barbitúricos, FEN, CBZ)}$ .

Para este modelo sólo se considera el tipo de terapia (inductor enzimático) como predictor en las concentraciones de MHD. La relación asume que los inductores enzimáticos conducen a niveles plasmáticos de MHD más bajos que cuando se trata de pacientes en monoterapia con OCBZ.

Para población latina<sup>38</sup> se ha identificado una relación lineal entre la concentración plasmática de MHD y la dosis ajustada por peso; además, se ha observado la



## CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.

independencia de la depuración aparente (Cl/F) con algunas variables como la dosis, la edad y el peso de los pacientes, demostrando ser una variable que no sigue una distribución normal. Estos mismos resultados no revelaron diferencias entre los pacientes en monoterapia y los pacientes en politerapia tratados con otros fármacos antiepilépticos diferentes a la OCBZ, llegando a la siguiente ecuación:

1. [MHD] en mg/L = 0.85\* Dosis de OCBZ en mg/Kg tanto para monoterapia como para politerapia.

Para este modelo se asume que las variables demográficas no son un factor que afecte los parámetros farmacocinéticos. Además, la población con la que se genera el modelo predictivo presenta un rango de edad de 11- 86 años (n= 56), las características de esta población pueden no tener los datos suficientes para ver las correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos y la depuración aparente. La presencia de subpoblaciones en este estudio no ha sido descartada, por lo que se sugiere realizar estudios en poblaciones menos estudiadas (población pediátrica y geriátrica).

Además, no se encontraron diferencias significativas cuando se utilizan otros FAE como politerapia en el tratamiento de la epilepsia aunque, a pesar de no haber encontrado relevancia clínica, no se descartó una posible influencia de los fármacos inductores enzimáticos.

Entre los resultados en población mexicana se ha descrito un modelo farmacocinético poblacional<sup>11</sup> que describe la variabilidad en la farmacocinética del MHD en pacientes epilépticos; además, de cuantificar el efecto de algunos indicadores demográficos y clínicos en la depuración del MHD. El modelo poblacional desarrollado y validado, quedó constituido de la siguiente manera:

1.  $K_a = 0.425 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ ,
2.  $V_d/F = 70.6 \text{ (L)}$ , y
3.  $Cl/F = 0.948 + (-0.00054*EDAD^2) + (0.038*EDAD) + (0.0147*PESO) + 1.28*IND$



Las variables demográficas que considera este modelo son el uso de inductores, la edad de los pacientes en tratamiento (en una relación no lineal, parabólica) y el peso de los mismos. Estos hallazgos también han sido encontrados por otros autores<sup>46</sup>, excepto el caso de la edad ya que ellos sólo evaluaron la farmacocinética en pacientes pediátricos.

Por otro lado, también se ha demostrado la relación lineal entre la dosis ajustada por peso y los niveles de MHD en pacientes epilépticos mexicanos, aunque las variables como la edad y el peso no mostraron dicha correlación con los niveles de MHD. Los pacientes bajo tratamiento monoterapéutico con OCBZ no mostraron diferencias significativas en relación a los grupos bajo politerapia (VAL, FEN, PRI, FNB y CZM entre los principales), excepto para el grupo en tratamiento con LMT <sup>47</sup>.

En los modelos farmacocinéticos poblacionales para la predicción de los niveles plasmáticos de MHD se ha observado una amplia variabilidad inter e intraindividual y se ha sugerido que para la monitorización individualizada de la OCBZ, a través de su metabolito MHD, es necesario más que un modelo predictivo para establecer una relación dosis-concentración<sup>19</sup>.

Para cumplir los objetivos del tratamiento es necesario que el médico tratante asegure la eficacia del tratamiento en las diversas circunstancias en que se encuentre el paciente. La necesidad de monitorizar los niveles de un fármaco, depende de la enfermedad y del fármaco<sup>35</sup>.

Los ajustes de la dosificación se realizan con base en la respuesta clínica que presenta el paciente y algunas veces con ayuda de la monitorización terapéutica<sup>48</sup>.

Los intervalos terapéuticos deben utilizarse y denominarse como intervalos de referencia. Alcanzar intervalos de referencia no garantiza que la totalidad de los pacientes logre el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad, solo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos<sup>33</sup>.

El verdadero intervalo terapéutico debería ser definido de forma individual (ya que el margen que determina el tiempo deseado puede variar de un paciente a otro,



## **CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.**

---

principalmente en pacientes híper e hiporeactivos), como el intervalo de concentraciones asociado a la mejor respuesta posible en un determinado individuo; es decir, aquella en la que se asegure la eficacia y se disminuya la toxicidad.

Los intervalos óptimos de los nuevos FAE están poco definidos y de hecho son casi inexistentes los estudios prospectivos y específicos sobre la relación entre los niveles y efecto debido, en gran parte, a que se han desarrollado partiendo del supuesto de que su monitorización no iba a ser necesaria<sup>35</sup>.

Se ha sugerido que la monitorización estaría justificada (con el fin de detectar el posible incumplimiento) para cualquier fármaco en el que las consecuencias del mismo revistan especial gravedad por sus repercusiones sanitarias (tal es el caso de la epilepsia).



## CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

### 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

#### 3.1 Justificación.

El uso de la OCBZ y la relación entre sus niveles plasmáticos con la dosis administrada y otras variables, así como la influencia de otros fármacos en los niveles de MHD son temas que han sido estudiados ampliamente, sin embargo, se han obtenido resultados muy variables.

Actualmente existen descripciones de la farmacocinética poblacional de la OCBZ en poblaciones diferentes a la mexicana que muestran comportamiento con alta variabilidad inter e intraindividual, lo que arroja resultados y conclusiones diferentes dependiendo del tipo de estudio.

Se han desarrollado modelos farmacocinéticos para OCBZ en población diferente a la mexicana con la finalidad de establecer un régimen de dosificación adecuado para los pacientes, de acuerdo a sus características demográficas como parte de la individualización terapéutica. Las diferencias en las variables demográficas entre poblaciones diferentes pueden hacer que los modelos resultantes de un estudio farmacocinético no sean aplicables entre poblaciones.

Sólo se ha desarrollado un modelo poblacional para la farmacocinética de la OCBZ en pacientes mexicanos<sup>11</sup>, sin embargo aún falta ponerlo a prueba en estudios que aseguren que su uso es adecuado y que prediga en forma consistente los valores de los niveles de MHD. Estos modelos nos pueden ayudar a elegir un mejor régimen de dosificación inicial; sin embargo, pueden tener fluctuaciones clínicamente significativas que requieran de pruebas objetivas para el control y el establecimiento de un índice terapéutico individualizado en el que la eficacia y seguridad sean las óptimas; además, la falta de consenso sobre los rangos de referencia podría llevar a tomar decisiones erróneas sobre la dosificación inicial a utilizar (principalmente para pacientes híper e hipo reactivos).

Debido a la variabilidad observada en los estudios cinéticos parece que más que un modelo predictivo, es necesario el monitoreo terapéutico<sup>19</sup>.

Aunque se ha asumido que la OCBZ tiene un mejor perfil de seguridad que la CBZ (fármaco de primera línea), la monitorización de sus niveles ayudaría a establecer un régimen



### CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

---

personalizado, a obtener un número mayor de datos que permitan conocer aún mejor su comportamiento cinético, su eficacia, su perfil de seguridad, a vigilar el cumplimiento terapéutico y a establecer niveles de referencia confiables para cada individuo. La monitorización de los niveles de MHD correctamente establecida como parte de las actividades de seguimiento terapéutico puede convertirse en una herramienta útil dentro de la práctica clínica para el cumplimiento terapéutico del tratamiento; sin embargo, su uso incorrecto puede llevar a resultados contraproducentes y debe ser correctamente evaluado<sup>35, 37</sup>.

A pesar de ser mejor tolerada y presentar ventajas clínicas sobre los FAE de primera generación, la OCBZ ha estado involucrada, al igual que la CBZ, en el empeoramiento de las crisis convulsivas y la generación de nuevos tipos de crisis en niños de 4 a 16 años. Lo que es de especial interés, es que es el único FAE con un nivel de clasificación A en las guías clínicas de la ILAE en niños con epilepsia parcial<sup>49</sup>.

#### **3.2 Hipótesis.**

La edad, el peso, el IMC, el género y la administración conjunta de fármacos inductores e inhibidores del metabolismo, son variables significativas sobre los valores de los parámetros farmacocinéticos ( $t_{1/2}$ , C<sub>1</sub>/F) e influirán incrementando proporcionalmente las concentraciones plasmáticas de MHD en pacientes epilépticos ambulatorios bajo tratamiento con OCBZ.



## 4. OBJETIVOS.

### 4.1 Objetivo general.

Evaluar la necesidad de monitorización terapéutica del metabolito activo (MHD) de la Oxcarbazepina (OCBZ) como parte rutinaria de la práctica clínica.

### 4.2 Objetivos particulares.

- 4.2.1 Determinar la probable correlación entre la concentración plasmática de MHD y la dosis de OCBZ.
- 4.2.2 Evaluar la influencia de las variables demográficas (edad, género, peso e IMC) sobre el parámetro farmacocinético de depuración aparente (Cl/F) y sobre la concentración plasmática de MHD en la población bajo estudio.
- 4.2.3 Evaluar la influencia del uso de otros medicamentos FAE (inductores e inhibidores) sobre el parámetro farmacocinético de depuración aparente de MHD y concentración plasmática de MHD en la población en estudio.
- 4.2.4 Comparar la eficiencia predictiva de los modelos farmacocinéticos propuestos para OCBZ.
- 4.2.5 Revisar el comportamiento de las concentraciones plasmáticas de MHD de la población en estudio a través del margen terapéutico propuesto por **Armijo y cols., 2002** <sup>35</sup>.



## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 Tipo de estudio.

Se realizó un análisis poblacional de tipo observacional retrospectivo con un grupo de datos provenientes de la monitorización de los niveles plasmáticos de MHD, identificando la posible influencia de distintas covariables (edad, peso, IMC, talla, género y coomedicación) sobre los niveles de MHD en plasma y de los parámetros farmacocinéticos de MHD, tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) y depuración aparente (Cl/F). Los datos fueron colectados de los expedientes clínicos de los pacientes sin ninguna restricción.

#### 5.1.1 Fuente de datos y población bajo estudio.

El número de datos de concentraciones plasmáticas de MHD obtenidos por paciente con diagnóstico de epilepsia fue dependiente de la cantidad de datos disponibles del expediente clínico del paciente. Se obtuvieron 217 determinaciones de niveles de MHD provenientes de 170. Los expedientes clínicos utilizados para la recolección de datos comprenden un periodo de dos años.

Los datos demográficos peso, talla, género, edad, dosis y uso de FAE concomitantes se obtuvieron también del expediente clínico del paciente. El IMC y la dosis ajustada por peso fueron calculados a partir de los datos disponibles de peso, talla y dosis.

A partir de los datos recolectados se construyó la base de datos para poder realizar el análisis comparativo.

#### 5.1.2 Determinación de MHD.

Las muestras de sangre para la determinación de MHD, se extrajeron por la mañana a los pacientes en estado de ayuno, antes de la administración de la próxima dosis; lo que representa la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) en el estado estacionario.

Todos los pacientes estaban bajo tratamiento con OCBZ vía oral (de 150 a 3000mg/día en una o dos dosis al día), en mono o politerapia, por lo menos un mes previo a la toma de muestra sanguínea, para asegurarse que las concentraciones plasmáticas estuvieran en el estado estacionario.



Las muestras fueron analizadas en el INNN por un solo laboratorio mediante cromatografía de líquidos de alta resolución usando el método propuesto por **Kumps A., 1984**<sup>50</sup>. El resultado obtenido de las determinaciones se incluyó en la base de datos previamente estructurada para realizar el análisis comparativo.

### 5.1.3 Determinación de los parámetros farmacocinéticos.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos  $Cl/F$  y  $t_{1/2}$  se realizó con ayuda de las ecuaciones 1 y 4 respectivamente, sustituyendo los valores obtenidos a partir de la base de datos en las ecuaciones.

Dado que la OCBZ se comporta como un profármaco que es convertido rápidamente a MHD, se analizó la farmacocinética de MHD en el estado estacionario. Se aplicó un modelo monocompartimental, considerando que el metabolito formado se distribuye en tejidos y se elimina del compartimiento central con una cinética de eliminación de primer orden<sup>38</sup>. La depuración aparente se obtuvo de la siguiente ecuación:

$$C^{ss}_{ij} = D_{ij} F / \tau * Cl_{ij} \quad (1)$$

Donde:

$C^{ss}_{ij}$  = Concentración en el estado estacionario de MHD, para el individuo  $i$  en el tiempo  $j$ , expresado en mg/l.

$D_{ij}$  = Dosis de OCBZ en el estado estacionario para el individuo  $i$  en el tiempo  $j$ , expresado en mg.

$Cl_{ij}/F$  = Depuración aparente de MHD para el individuo  $i$  en el tiempo  $j$ , expresado en l/h. Se consideró al factor de biodisponibilidad ( $F$ ) con valor desconocido.

$\tau$  = Intervalo de dosificación expresado en horas.

Una vez obtenido el valor de  $Cl/F$  se obtuvieron los valores de tiempo de vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2ij}$ ) de MHD calculándola de acuerdo a la ecuación:

$$(t_{1/2ij}) = \ln(2) / K_{el} \quad (2) \quad \text{y dado que} \quad K_{el} = Cl_p / V_d \quad (3)$$

$$\text{entonces } (t_{1/2ij}) = 0.693 \times V_d / (Cl_{ij}/F) \quad (2)$$



Donde:

$Vd_i$  = Volumen de distribución aparente para el paciente  $i$ , se tomó el valor de la bibliografía 0.8 l/Kg<sup>29</sup>, multiplicado por el peso de cada paciente  $p_i$ .

Los valores de los parámetros farmacocinéticos se registraron en la base de datos previamente estructurada para su posterior análisis comparativo.

## 5.2 Manejo estadístico de datos.

La base de datos fue manejada con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22 tanto para la determinación de correlaciones así como para las pruebas comparativas.

Los datos fueron segmentados para su posterior comparación de acuerdo al género (masculino y femenino), la edad (mayores y menores de 17 años) y el tipo de terapia (monoterapia y politerapia), para cada subpoblación de cada segmentación se realizó la prueba de Kolmogorov–Smirnov (IC= 95%) para determinar si los datos obtenidos de cada una de las variables en estudio cumplían con una distribución normal para su posterior comparación entre subpoblaciones.

Dado el comportamiento de la distribución no normal de los datos para las diferentes subpoblaciones se utilizaron pruebas comparativas no paramétricas.

Las pruebas comparativas no paramétricas utilizadas fueron la prueba de U de Mann-Whitney para comparar dos muestras independientes y la prueba de H de Kruskal- Wallis para más de dos muestras independientes.

### 5.2.1 Determinación de la correlación de la concentración plasmática de MHD y la Dosis de OCBZ.

Para la determinación de la correlación lineal se utilizaron diagramas de dispersión de la concentración plasmática de MHD al estado estacionario en función de la dosis de OCBZ (mg/día) y la dosis de OCBZ ajustada por peso (mg/Kg) como método exploratorio.



Para determinar la fuerza de la correlación lineal se utilizó el coeficiente de correlación (r) y en su defecto para determinar la fuerza de asociación se utilizó el coeficiente de Spearman (Rho), considerando un intervalo de confianza del 99% y donde:

<u>Índices R y Rho</u>	<u>Interpretación</u>
0.00 – 0.20	Ínfima correlación
0.20 – 0.40	Escasa correlación
0.40 – 0.60	Moderada correlación
0.60 – 0.80	Buena correlación
0.80 – 1.00	Muy Buena correlación

Para los fines de este estudio solo se consideraron aquellas correlaciones que además de ser significativas fueran como mínimo moderadas.

La correlación de la concentración plasmática de MHD en función de la dosis fue evaluada para cada grupo de estudio derivado de la segmentación de datos.

### **5.2.2 Influencia de las variables demográficas sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.**

Para la determinación de la correlación lineal se utilizaron diagramas de dispersión de la depuración aparente en función de la dosis (mg/día), la dosis ajustada por peso (mg/Kg), peso (Kg), talla (cm), IMC (Kg/m<sup>2</sup>) y edad (años) como método exploratorio.

Los criterios a utilizar para considerar la correlación son los mencionados anteriormente para la determinación de la correlación de la concentración plasmática de MHD y la dosis de OCBZ (ver numeral 5.2.1).

#### *Influencia del género.*

Se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos de los grupos en estudio masculino (n=111) y femenino (n=106).



### *Influencia de la edad.*

Se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos de los grupos en estudio mayores de 17 años (n=131) y menores de 17 años (n=86).

Las correlaciones entre la depuración aparente y las variables peso, talla, IMC y edad fueron evaluadas para cada grupo mediante el uso de diagramas de dispersión como método exploratorio y para su comparación se utilizaron los criterios del numeral 5.2.1.

Se realizó una segunda segmentación (mayores de 17 años (n=131), menores de 12 años (n=52) y un tercer grupo de entre 12 y 17 años (n=34)) de los cuales se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos además de incluir esta vez la depuración aparente ajustada por peso.

### **5.2.3 Influencia de la terapia concomitante sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.**

Se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos de los grupos en estudio Monoterapia con OCBZ (n=113) Politerapia con al menos un FAE (n=104).

Se realizó una segunda segmentación en dos grupos: (1) grupo sin uso de FAE inhibidores (incluyendo el grupo de OCBZ en monoterapia y el grupo en politerapia FAE inductora) y (2) grupo con uso de FAE inhibidores de los cuales se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos.

La tercera segmentación también fue en dos grupos: (1) grupo sin uso de FAE inductores (incluyendo el grupo de OCBZ en monoterapia y el grupo en politerapia FAE inhibidora) y (2) grupo con uso de FAE inductores de los cuales se compararon todas las variables y parámetros farmacocinéticos.

### **5.2.4 Eficiencia predictiva de los modelos farmacocinéticos.**

Los valores de concentración plasmática de MHD predichos, se obtuvieron a partir de las ecuaciones de diversos modelos poblacionales para OCBZ propuestos por diversos autores (*ver capítulo 2. Antecedentes*) <sup>11, 38,42</sup>, sustituyendo los valores de las variables con los valores previamente obtenidos y registrados en la base de datos.



Los valores predichos de concentración plasmática de MHD se registraron en la base de datos previamente estructurada.

Para verificar la bondad de ajuste de cada modelo, se realizó un diagrama de dispersión de las predicciones individuales en función de las concentraciones plasmática de MHD como método exploratorio y se determinó su correlación considerando los criterios del numeral 5.2.1.

De forma exploratoria se realizaron diagramas de dispersión de los residuales (la diferencia entre las predicciones medias y las observaciones) con el fin de observar su comportamiento y se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov- Smirnov, IC=95%) para verificar una distribución homogénea.

Se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras relacionadas (IC=95%) con la finalidad de encontrar diferencias significativas entre los valores predichos por los modelos y los valores observados de concentración plasmática de MHD.

Para los modelos de *Van Parys y cols, 1997*<sup>45</sup> (modelo 2) y *González, 2004*<sup>11</sup> (modelo 3), que consideran el tipo de terapia como predictores, la población se segmentó de acuerdo al tipo de terapia y se realizó el mismo análisis de cada grupo individualmente a excepción de la prueba no paramétrica de Wilcoxon y la prueba de normalidad que para este caso fue la de Shapiro- Wilk ( $n < 50$ , IC=96%).

El modelo de *Viola y cols., 2000*<sup>38</sup> (modelo 1), *Van Parys y cols, 1997*<sup>45</sup> (modelo 2), fueron modelos que se obtuvieron a partir de concentraciones de MHD. Se ha determinado que no existen diferencias en la cuantificación de MHD por HPLC en plasma y en paquete globular por lo que se asume que no hay diferencias en la cuantificación entre suero o plasma<sup>51</sup>.

### **5.2.5 Comportamiento de las concentraciones plasmáticas de MHD a través del margen terapéutico.**

Se realizó un análisis exploratorio de las concentraciones plasmáticas de MHD observadas mediante un diagrama de distribución y se cuantificó el número de valores observados fuera de los rangos de referencia establecidos por *Armijo y cols., 2002*<sup>35</sup> (10 a 25 mg/L) y el



número de valores observados arriba del límite donde se presenta un mayor riesgo de presentar una reacción adversa sugerido por **S.Striano y cols. 2006**<sup>36</sup> ([MHD] >30 mg/L).

### **5.3 Necesidad de monitorización terapéutica de MHD.**

Se evaluó en base a los resultados obtenidos y en base a criterios bibliográficos si existe la necesidad y en qué casos es necesario considerar el monitoreo terapéutico de MHD como parte de la rutina clínica.



6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Datos poblacionales.

Los datos promedio de las principales características demográficas, así como de los parámetros farmacocinéticos para la población en estudio, se muestran en la tabla V. En la parte sombreada se muestra el recuento de los datos segmentados por género (masculino y femenino), edad (menores y mayores de 17 años) y tipo de terapia (monoterapia utilizando solo OCBZ como anticonvulsivante y politerapia utilizando al menos otro FAE en conjunto con la OCBZ).

Tabla V. Datos demográficos de la población en estudio.

	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	15.55	13.87	47.48	2.29	7.62	217	217	
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)	19.46	17.39	69.23	3.85	10.78	205	217	
Dosis de OCBZ (mg)	956	900	3000	150	481	217	217	
Depuración aparente de MHD (L/h)	2.87	2.61	7.05	0.36	1.42	217	217	
Tiempo de vida media de MHD (h)	12.78	10.98	76.61	2.39	8.60	205	217	
Edad (años)	24.46	21.00	76.50	1.67	15.70	217	217	
Peso (Kg)	54.5	57.00	140.0	11.0	20.1	205	217	
IMC (Kg/m2)	21.51	21.97	40.91	11.00	4.40	153	217	
Género								
	Masculino							111
	Femenino							106
Edad								
	Mayores de 17 años							131
	Menores de 17 años							86
Tipo de terapia								
	Monoterapia OCBZ							113
	Politerapia FAE							104

La tabla VI muestra las características del tipo de terapia recibida por los pacientes (monoterapia con OCBZ o bien en combinación con otros medicamentos FAE).



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tabla VI. Características de coomedicación de la población en estudio.

Tipo de Terapia FAE	N Total
Monoterapia FAE con OCBZ	113
Politerapia FAE	104
OCBZ + Otro FAE	84
OCBZ+ VAL	20
OCBZ+ CZM	15
OCBZ+ FEN	15
OCBZ+ PRI	10
OCBZ+ FNB	5
OCBZ+ OTROS	10
OCBZ+ 2 FAE	19
OCBZ+ VAL+ FEN	3
OCBZ+ VAL+ CZM	3
OCBZ+ VAL+ PRI	2
OCBZ+ VAL+ CLO	2
OCBZ+ LMT+ PRI	2
OCBZ+ OTROS	7
OCBZ+ 3 FAE	1

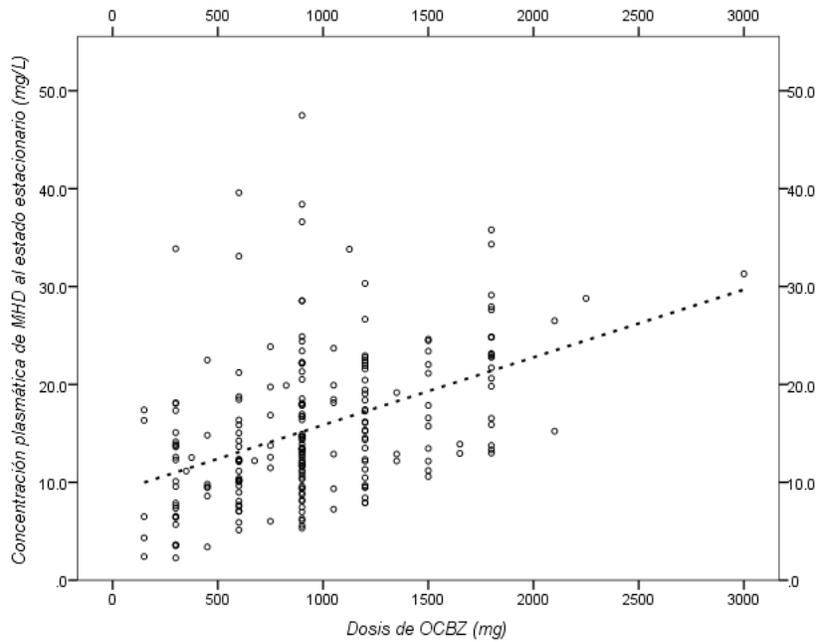
**OCBZ**= Oxcarbazepina, **VAL**= Valproato, **CZM**= Clonazepam, **FEN**= Fenitoína, **PRI**= Primidona, **FNB**= Fenobarbital, **CLO**= Clobazam, **LMT**= Lamotrigina, **Otros**= Gabapentina, Diazepam, Bromazepam, Carbamazepina.

### 6.1 Relación de la concentración plasmática de MHD y la dosis de OCBZ.

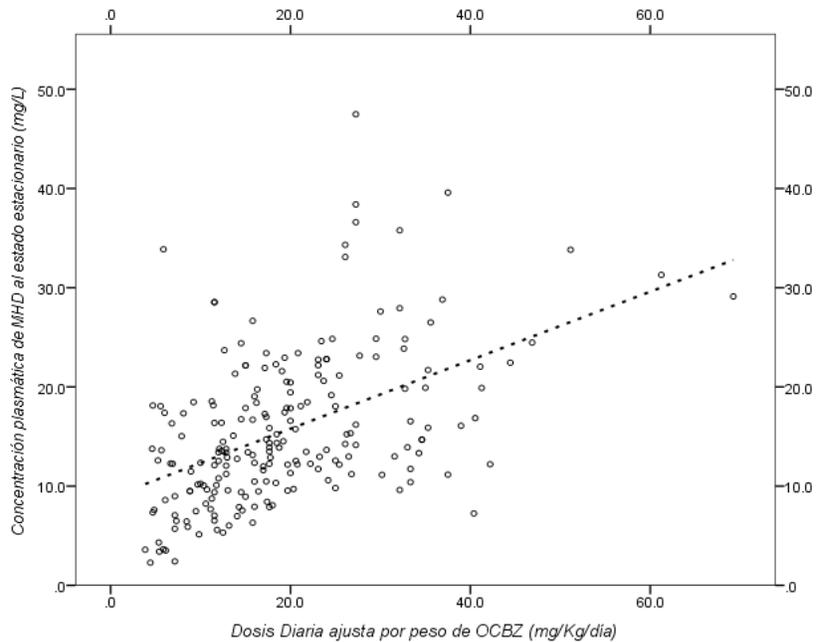
Como ya se ha mencionado, la OCBZ es un cetoanálogo de la CBZ (FAE de primera generación) con un metabolito activo, el MHD, que es el compuesto farmacológicamente activo. Ambos (la OCBZ y el MHD) presentan una farmacocinética lineal y, en el estado estacionario, la farmacocinética del MHD es lineal y proporcional a la dosis de OCBZ en rangos de 300 a 2400 mg/día<sup>15</sup>.

La **figura 2** muestra la concentración plasmática de MHD en el estado estacionario, en función de la dosis de OCBZ (mg/día) en la población bajo estudio. Se puede observar un aumento proporcional de la concentración de MHD al aumentar la dosis de OCBZ (mg/día). El aumento proporcional también se puede observar en la **figura 3** en la que se muestra la concentración de MHD en función de la dosis diaria de OCBZ, ajustada por peso (mg/Kg/día). En ambos casos se observa una correlación lineal significativa.

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.



**Figura 2.** Concentración plasmática de MHD al estado estacionario en función de la dosis de OCBZ (mg/día). La correlación lineal fue moderada ( $r=0.436$ , Rho de Spearman=  $0.456$ ,  $p<0.001$ ).



**Figura 3.** Concentración plasmática de MHD al estado estacionario en función de la dosis de OCBZ ajustada por peso (mg/Kg/día). La correlación lineal fue moderada ( $r=0.488$ , Rho de Spearman=  $0.494$ ,  $p<0.001$ ).



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

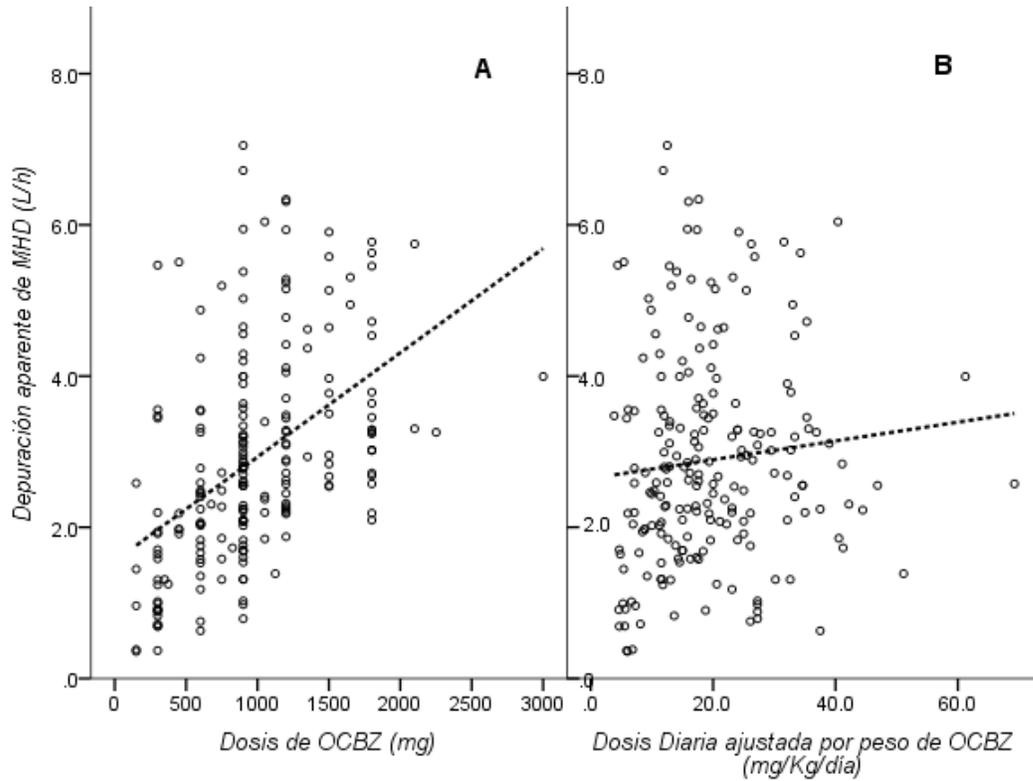
---

### 6.2 Influencia de las variables demográficas sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.

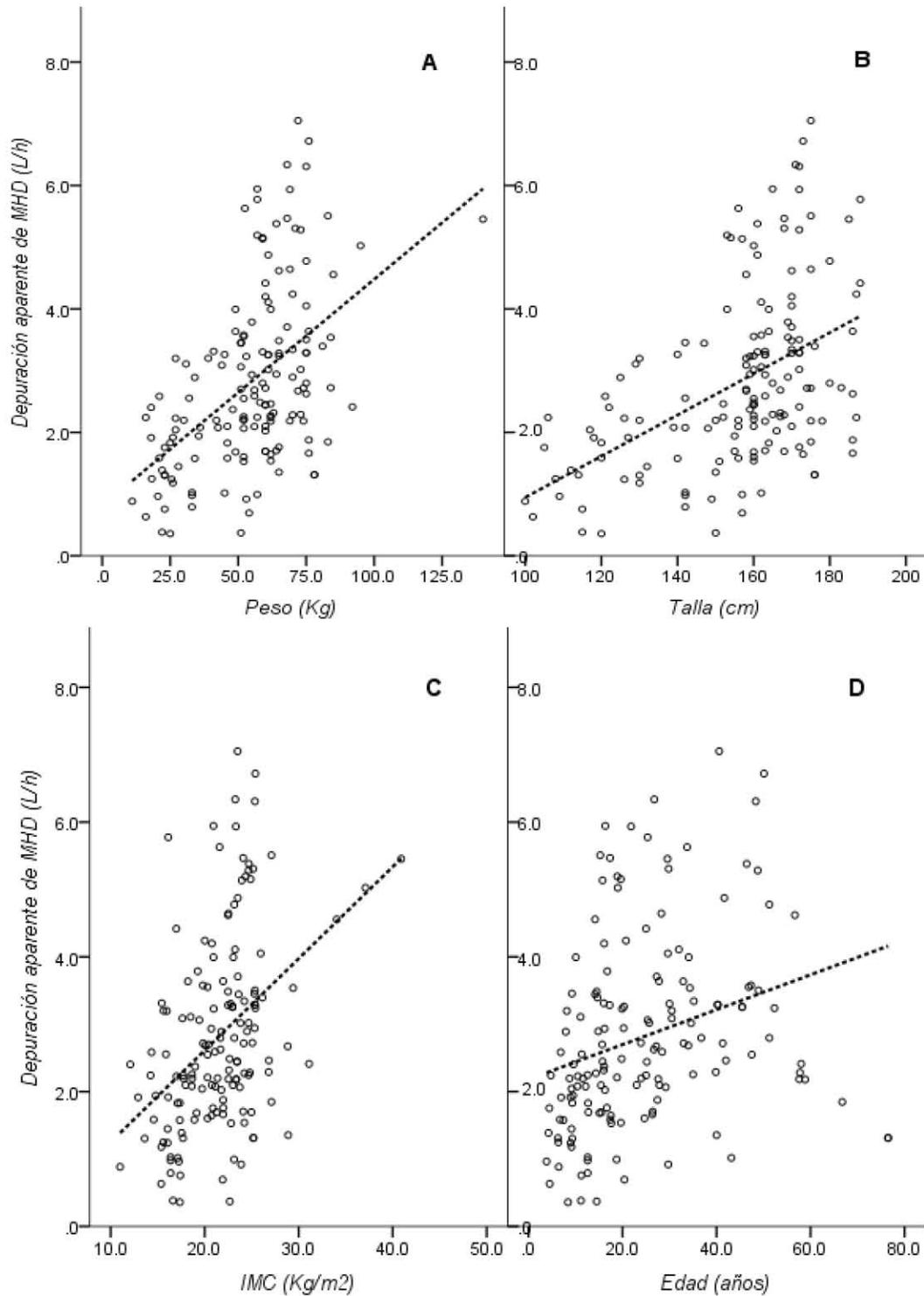
#### 6.2.1 *Relación de las variables demográficas (peso, talla, edad e IMC), dosis y dosis ajustada por peso sobre la depuración aparente de MHD (Cl/F).*

En general los FAE clásicos son fármacos que tienen características farmacocinéticas particulares, con una alta variación en su depuración y, por lo tanto, en su dosificación; por ello es importante conocer las variables que pueden influenciar sobre este parámetro, en cualquier fármaco. Para la población total bajo estudio el coeficiente de variación para la depuración aparente fue cercano a 50% (incluso mayor al reportado por **Viola y cols., 2000<sup>38</sup>**) lo que nos habla de una alta variabilidad. No se pueden descartar el impacto de las características de la población y el impacto de otras variables sobre la depuración (especialmente el impacto de la edad o el uso de medicación concomitante) en esta variabilidad.

En la **figura 4A y 4B**, se observa una correlación significativa entre la dosis y la depuración aparente, sin embargo, no se encuentra una asociación significativa entre la depuración aparente con la dosis ajustada por peso. La **figura 5** muestra la relación de la depuración aparente de MHD con el peso, la talla, el IMC y la edad de los pacientes. Se ha establecido una correlación lineal significativa entre las variables demográficas y la depuración aparente de MHD.



**Figura 4. A.** Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la dosis (mg/día). **B.** Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la dosis ajustada por peso (mg/Kg/día). Las correlación lineal fue moderada para la dosis (mg/día) ( $r=0.472$ , Rho de Spearman= $0.550$ ,  $p<0.001$ ) mientras que no se observa una correlación lineal significativa para la dosis ajustada por peso (mg/Kg/día).



**Figura 5.** A. Depuración aparente de MHD (L/h) en función del peso del paciente (Kg). B. Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la talla del paciente (cm). C. Depuración aparente de MHD (L/h) en función del IMC del paciente (Kg/m<sup>2</sup>) y D. Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la edad del paciente en años. Las correlaciones lineales fueron moderadas (IC= 99%,  $r=0.452, 0.471, 0.417$  y  $0.274$  respectivamente, Rho de Spearman=  $0.443, 0.476, 0.423$  y  $0.408$  respectivamente para el peso, la talla, el IMC y la Edad de los pacientes,  $p<0.001$ ).



### 6.2.2 Influencia del género.

Los datos promedio segmentados por género, de las principales covariables y de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la **tabla VII**. Las pruebas comparativas no muestran diferencias significativas en los parámetros  $t_{1/2}$  y  $Cl/F$ , aunque se encuentran diferencias en las variables demográficas peso y talla ( $p < 0.05$ ).

La correlación lineal observada para la población en estudio, sigue estando presente para los subgrupos de género (**Figura 6**).

Se puede observar que el género no es una variable demográfica que influya sobre los parámetros farmacocinéticos en estudio. De la misma forma, a pesar de haber mostrado diferencias entre géneros en el peso y la talla, éstas parecen ser variables demográficas que no afectan a la depuración aparente, aunque se haya encontrado una relación lineal significativa con la misma (ver **figura 4**).



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tabla VII. Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por Género.

	Género															
	Masculino								Femenino							
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	16.48	15.03	47.48	2.42	8.11	111	111		14.59	12.66	39.59	2.29	6.98	106	106	
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)	20.53	17.65	69.23	3.85	11.85	104	111		18.35	17.31	51.14	4.41	9.48	101	106	
Dosis de OCBZ (mg)	1018	900	3000	150	525	111	111		890	900	2100	150	423	106	106	
Depuración aparente de MHD (L/h)	2.89	2.67	7.05	0.38	1.50	111	111		2.85	2.58	6.04	0.36	1.35	106	106	
Tiempo de vida media de MHD (h)	12.54	11.20	32.92	3.85	6.33	104	111		13.04	10.81	76.61	2.39	10.47	101	106	
Edad (años)	23.34	21.00	76.50	1.67	16.26	111	111		25.64	21.00	70.00	4.25	15.07	106	106	
Peso (Kg)*	56.8	62.25	140.0	11.0	23.6	104	111		52.1	54.00	95.0	16.0	15.5	101	106	
IMC (Kg/m2)	21.63	21.97	40.91	11.00	4.60	76	111		21.40	21.91	37.11	12.09	4.23	77	106	
Tipo de terapia								58								55
Monoterapia OCBZ																
Politerapia FAE								53								51

\*Diferencia significativas IC=95%,  $p < 0.05$ . Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las diferencias también ocurren para la talla.

La prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes no muestra diferencias significativas en la depuración aparente entre géneros ( $p=0.945$ ), ni en la dosis ajustada por peso ( $p=0.271$ ).

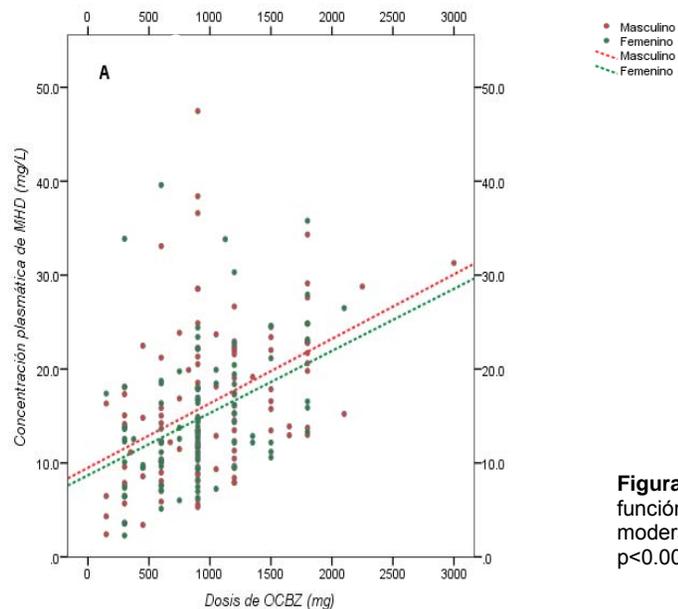


Figura 6. Relación concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día). La correlación lineal es moderada para el género masculino y femenino (IC=99%,  $p < 0.001$ ,  $r=0.444$  y  $r=0.401$ ,  $\rho=0.465$  y  $\rho=0.410$  respectivamente).



### 6.2.3 Influencia de la edad.

Los datos promedio segmentados por edad (mayores y menores de 17 años) de las principales covariables y de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la **tabla VIII**. Las pruebas comparativas muestran diferencias significativas en los parámetros  $t_{1/2}$  y  $Cl/F$  ( $p < 0.05$ ) y en la mayoría de las covariables a excepción de la concentración de MHD.

La correlación lineal observada para la población en estudio (**figura 7**), sigue estando presente para los subgrupos de edad (mayores y menores de 17 años).

La relación de algunas variables demográficas y las dosis con la depuración aparente se ven modificadas con los grupos de edad. Para el grupo de mayores de 17 años no existe alguna asociación entre la depuración aparente (L/h) y las variables demográficas en estudio (peso, talla, edad e IMC) mientras que para el grupo de menores de 17 años se observa una relación lineal (IC=99%,  $p < 0.01$ ) con cada una de dichas variables (**figura 8**).

La **tabla IX**, muestra los datos segmentados por edad (mayores de 17 años, menores de 12 años y entre 12 y 17 años) de las principales covariables y los parámetros farmacocinéticos. El grupo de entre 12 y 17 años presenta sólo diferencias de talla, peso y depuración aparente (L/h) con respecto a los mayores de 17 años (IC=95%,  $p < 0.05$ , prueba Mann-Whitney). No existen diferencias significativas para la depuración ajustada por peso.

El grupo de menores de 12 años presenta diferencias significativas con respecto al grupo de mayores de 17 años en todas las variables (IC=95%,  $p < 0.05$ , prueba de Mann-Whitney) incluyendo la variable depuración ajustada por peso (L/h/Kg) a excepción de la concentración plasmática de MHD (mg/L). Estos mismos resultados se obtienen al comparar el grupo de edad entre 12 y 17 años con los menores de 12 años.



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tabla VIII. Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por Edad.

	Edad															
	Mayores de 17 años								Menores de 17 años							
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	14.77	13.40	34.32	2.29	6.44	131	131		16.76	14.88	47.48	2.42	9.04	86	86	
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)*	16.99	16.26	36.89	3.85	7.74	124	131		23.24	21.13	69.23	4.69	13.42	81	86	
Dosis de OCBZ (mg)*	1064	900	2250	300	454	131	131		791	787.5	3000	150	477	86	86	
Depuración aparente de MHD (L/h)*	3.29	3.09	7.05	0.69	1.40	131	131		2.23	2.08	6.04	0.36	1.21	86	86	
Tiempo de vida media de MHD (h)*	13.22	11.65	43.23	5.17	7.02	124	131		12.12	9.74	76.61	2.39	10.59	81	86	
Edad (años)*	33.58	29.00	76.50	17.25	13.67	131	131		10.57	10.00	16.75	1.67	4.10	86	86	
Peso (Kg)*	65.0	62.25	140.0	39.0	13.0	124	131		38.5	33.00	85.0	11.0	18.5	81	86	
IMC (Kg/m2)*	23.20	23.15	40.91	15.62	3.78	89	131		19.17	18.57	34.05	11.00	4.15	64	86	
Edad <12 y 17>								0								34
Edad <12 años								0								52
Edad >17 años								131								0

\*Diferencia significativas IC=95%,  $p < 0.05$ . Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las diferencias también ocurren para la talla.

La prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes muestra diferencias significativas en la depuración aparente entre grupos de edad ( $p < 0.05$ ) y muestra diferencias significativas en la dosis ajustada por peso entre grupos de edad ( $p < 0.05$ ), a pesar de las similitudes en la concentración de MHD.

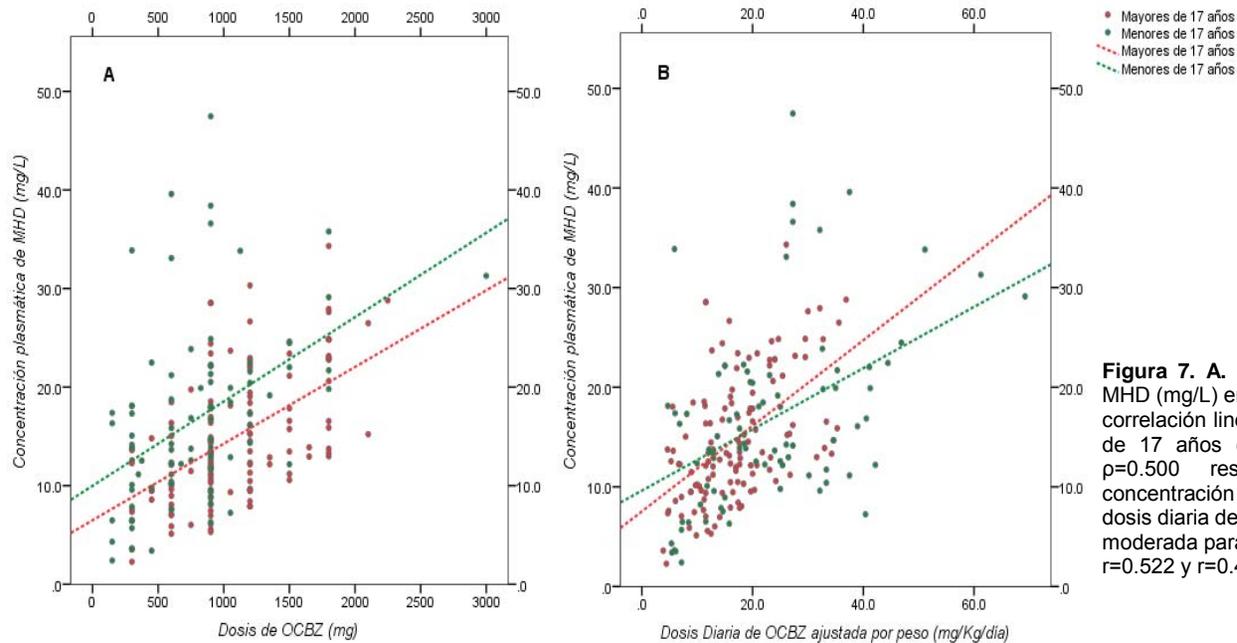
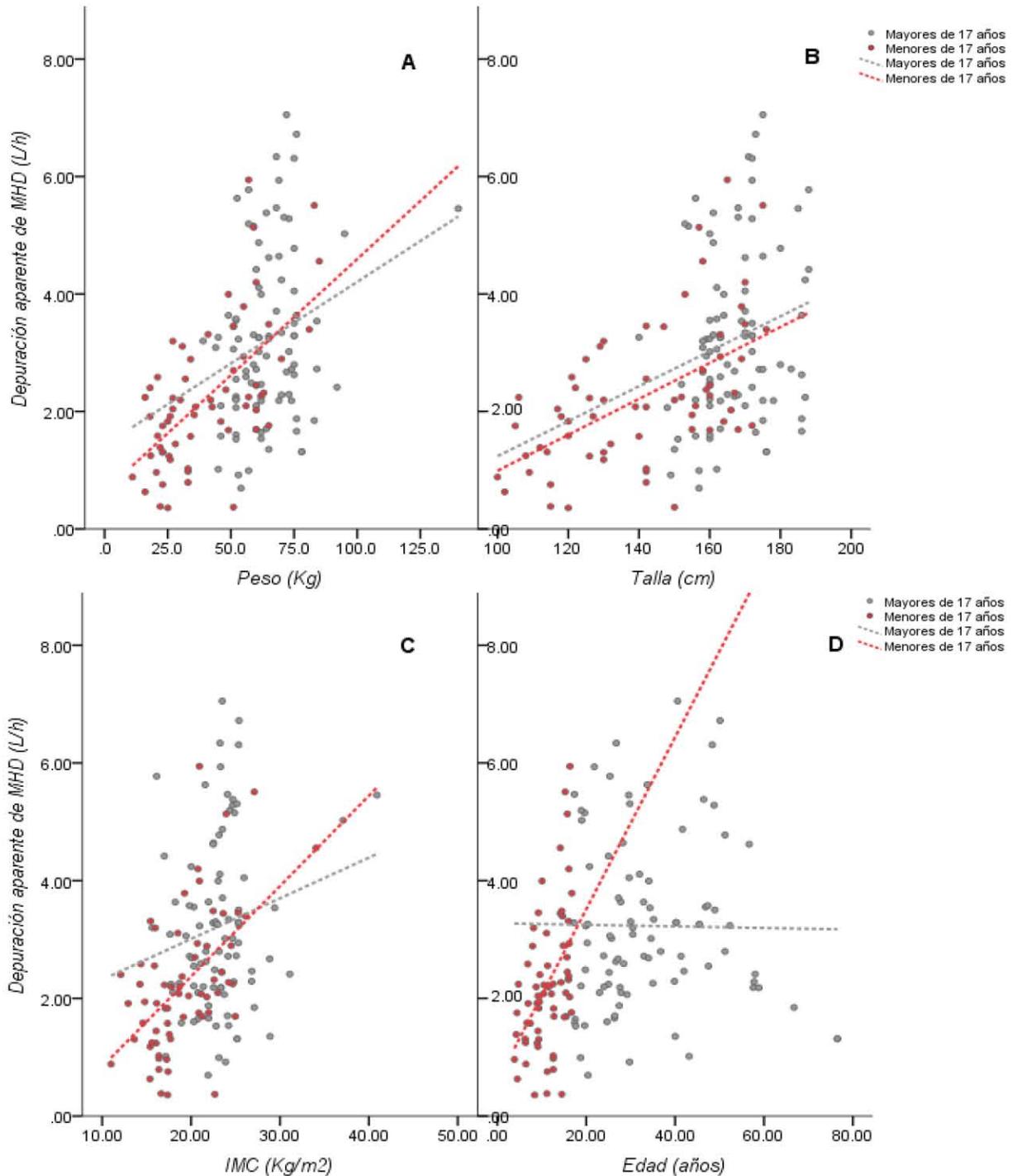


Figura 7. A. Relación de concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día). La correlación lineal es moderada para mayores y menores de 17 años ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.548$  y  $r = 0.451$ ,  $\rho = 0.525$  y  $\rho = 0.500$  respectivamente). B. Relación de la concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis diaria de OCBZ (mg/kg/día). La correlación lineal es moderada para mayores y menores de 17 años ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.522$  y  $r = 0.451$ ,  $\rho = 0.505$  y  $\rho = 0.453$  respectivamente).



**Figura 8. Depuración aparente de MHD en función de las variables en estudio (menores y mayores de 17 años).** A. Depuración aparente de MHD (L/h) en función del peso del paciente (Kg). B. Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la talla del paciente (cm). C. Depuración aparente de MHD (L/h) en función del IMC del paciente (Kg/m<sup>2</sup>) y D. Depuración aparente de MHD (L/h) en función de la edad del paciente en años. No se encontraron asociaciones significativas para el grupo de mayores de 17 años. Las correlaciones lineales fueron moderadas para los pacientes menores de 17 años ( $r=0.477, 0.551, 0.530$  y  $0.366$ , Rho de Spearman= $0.443, 0.476, 0.423$  y  $0.408$  respectivamente para el peso, la talla, el IMC y la Edad  $p<0.001$ )



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.



Tabla IX. Datos comparativos de la población en estudio, segmentados por edad (3 grupos)

	Menores de 12 años																	
	Entre 12 y 17 años						Menores de 12 años						Mayores de 17 años					
	Media	Mediana	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento	Media	Mediana	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento	Media	Mediana	Desviación estándar	N válido	N total	Recuento
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	18.43	18.10	10.33	34	34		15.66	14.20	8.01	52	52		14.77	13.40	6.44	131	131	
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)	17.72	16.47	8.49	34	34		27.24	26.09	14.93	47	52		16.99	16.26	7.74	124	131	
Dosis de OCBZ (mg)	940	900	379	34	34		693	600	511	52	52		1064	900	454	131	131	
Depuración aparente de MHD (L/h)	2.67	2.41	1.34	34	34		1.93	1.88	1.03	52	52		3.29	3.09	1.40	131	131	
Depuración aparente ajustada por peso de MHD (L/h/Kg)	0.048	0.041	0.022	34	34		0.079	0.076	0.039	47	52		0.052	0.048	0.022	124	131	
Tiempo de vida media de MHD (h)	15.80	13.50	13.41	34	34		9.46	7.34	7.00	47	52		13.22	11.65	7.02	124	131	
Edad (años)	14.81	15.00	1.44	34	34		7.79	8.00	2.60	52	52		33.58	29.00	13.67	131	131	
Peso (Kg)	56.2	57.00	13.1	34	34		25.7	25.50	8.4	47	52		65.0	62.25	13.0	124	131	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21.85	21.87	3.81	30	34		16.82	16.82	2.83	34	52		23.20	23.15	3.78	89	131	
Tipo de terapia FAE																		
Monoterapia a OCBZ						24						25						
Politerapia FAE						10						27						

\*La talla y la depuración aparente (L/h) mostraron diferencia entre los tres grupos al igual que el peso (IC=95%, p<0.01, prueba de Kruskal –Wallis). Las diferencias en los colores reflejan las diferencias entre grupos en las variables. (IC=95%, p<0.05, prueba de Mann-Whitney).

La farmacocinética de la OCBZ se ha estudiado en niños de distintas edades; se ha observado que en niños de 2 a 5 años de edad, la velocidad de eliminación es superior en 30% con respecto a los niños de 6 a 12 años y adultos. En algunos análisis farmacocinéticos poblacionales se ha concluido que la velocidad de eliminación de MHD normalizada en función del peso, es mayor en los niños más pequeños que los niños mayores o los adultos y que estos niños pequeños podrían requerir dosis mayores de OCBZ, para que se alcancen en ellos concentraciones equivalentes de MHD<sup>26</sup>. En términos de vida media, la vida media está disminuida en los niños más pequeños<sup>15</sup>.

Para la población en estudio los valores de los parámetros farmacocinéticos se ven aumentados en 30% para el tiempo de vida media y 8% para la depuración aparente para los mayores de 17 años con respecto a los menores de 17 años. A pesar de las diferencias de los parámetros farmacocinéticos entre los subgrupos, no existen diferencias significativas para las concentraciones de MHD, lo que se justifica con el uso de mayores dosis (mg/Kg/día) en pacientes menores de 17 años.



Las diferencias en los valores de los parámetros farmacocinéticos se notan aún más cuando la población en estudio se segmenta en tres grupos (menores de 12 años, población entre 12 y 17 años y mayores de 17 años). El grupo de mayores de 17 años presenta un aumento de 19 y de 41% en los valores de depuración aparente con respecto al grupo de población entre 12 y 17 años y menores de 12 años y un aumento de 16 y 53 % en los valores de tiempo de vida media con respecto al grupo de población entre 12 y 17 años y menores de 12 años. A pesar de las diferencias de los parámetros farmacocinéticos entre los subgrupos, no existen diferencias significativas para las concentraciones de MHD, lo que justifica el uso de mayores dosis (mg/Kg/día) conforme disminuye la edad.

La depuración aparente normalizada por peso, al igual que lo observado por **Horga y cols., 2006**<sup>26</sup>, es mayor en los niños más pequeños que en los niños mayores (en un 40%) o en los adultos (en 34%), al igual que los coeficientes de variación para el valor de depuración aparente. No se observaron diferencias significativas en la depuración aparente ajustada por peso entre la población entre 12 y 17 años y los mayores de 17 años.

La segmentación de la población en estudio en mayores y menores de 17 años, además, nos deja ver que para mayores de 17 años no existe ningún tipo de correlación entre la depuración aparente y las variables demográficas (peso, IMC, talla y edad) lo que si ocurre para los menores de 17 años.

En cuanto a la población geriátrica distintos estudios han demostrado que los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas de MHD superiores cuando se comparan con individuos jóvenes, lo que es atribuible al aumento en la vida media de eliminación del MHD; sin embargo, esto no significa que sea necesario modificar la dosis inicial de OCBZ, ni que el modo de ajuste de dosis individualizado en estos pacientes deba ser diferente al señalado para la población en general<sup>26</sup>.

La población en estudio no cuenta con suficientes datos de población geriátrica, por lo que el análisis no contempla este tipo de población.



## **CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

---

La edad es una variable demográfica que afecta la farmacocinética del MHD por lo que debería de ser considerada dentro de algún modelo poblacional predictivo y debe de ser un factor de consideración para el ajuste de dosis de OCBZ, primordialmente en poblaciones pediátricas y en niños menores, para quienes se observa una mayor variabilidad en los parámetros farmacocinéticos y un valor mayor en la depuración aparente ajustada por peso.

El peso de los pacientes fue un factor relacionado con la depuración aparente para el subgrupo de menores de 17 años. Aunque en el análisis de las variables IMC, talla, peso y la edad, se observó una correlación con la depuración aparente para el subgrupo de menores de 17 años, estas variables están fuertemente relacionadas con la edad (a diferencia del peso) por lo que pueden ser no significativas. Las variaciones del peso principalmente entre los menores de 17 años pueden afectar los parámetros farmacocinéticos, por lo que el peso se convierte en una variable a considerar para nuestra población en estudio y podría ser considerada en los modelos predictivos, así como en un ajuste de dosis.



### 6.3 Influencia de la terapia concomitante sobre los parámetros farmacocinéticos y la concentración plasmática de MHD.

El objetivo de la politerapia es aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad o reduciéndola, aunque por el momento son muy escasos los estudios que demuestren un claro beneficio de la politerapia sobre la monoterapia. La asociación de dos fármacos puede producir efectos benéficos o perjudiciales para el paciente.

Los datos promedio segmentados por tipo de terapia (monoterapia con OCBZ y politerapia OCBZ con otro FAE) de las principales covariables y de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la **tabla X**.

Las pruebas comparativas muestran diferencias significativas en el parámetro  $t_{1/2}$  ( $p < 0.05$ ) y en las variables dosis (mg) y dosis ajustada por peso (mg/Kg/día).

La correlación lineal para la concentración de MHD (mg/L) y la dosis (mg) y dosis ajustada por peso (mg/Kg/día) observada para la población en estudio (**figura 9**), sigue estando presente para los subgrupos por tipo de terapia.

A pesar del uso de dosis mayores de OCBZ en pacientes en politerapia, las concentraciones de MHD entre ambos grupos no mostraron diferencias significativas. Estos resultados pueden explicarse porque el grupo en monoterapia presenta valores de tiempos de vida media mayores que el grupo de pacientes en politerapia.

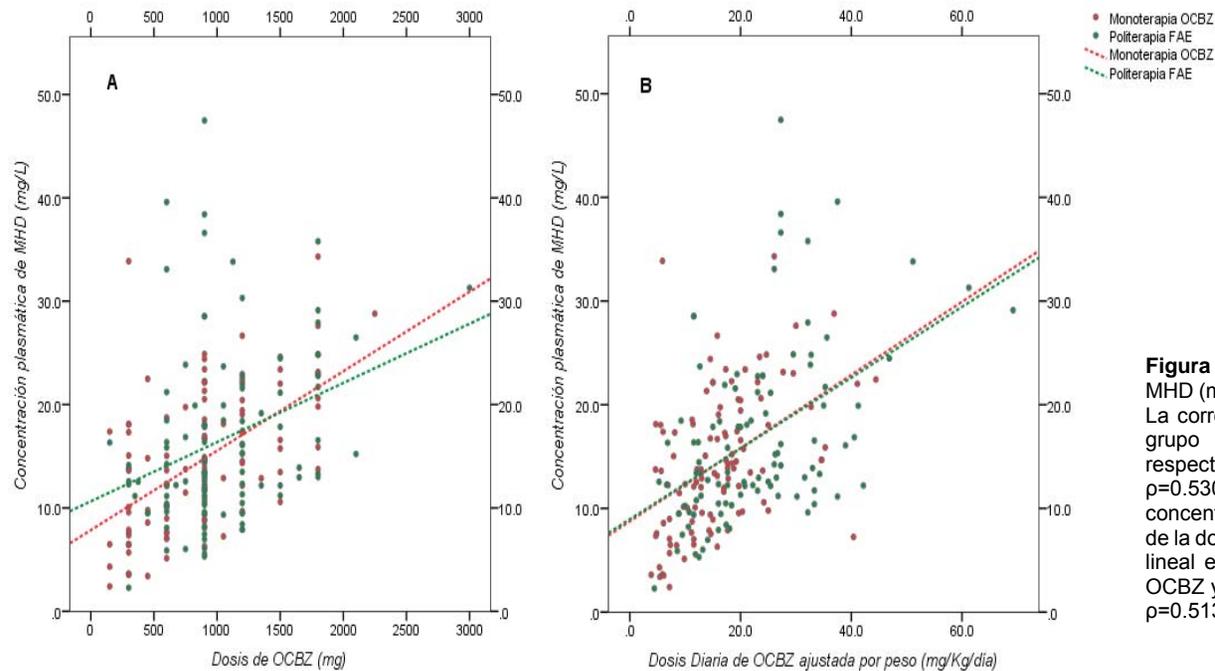


## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tabla X. Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por tipo de terapia.

	Terapia FAE									
	Monoterapia OCBZ					Politerapia FAE				
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	14.56	13.76	34.32	2.42	6.63	16.64	14.03	47.48	2.29	8.47
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)*	16.24	15.13	44.44	3.85	8.69	22.90	21.13	69.23	4.41	11.73
Dosis de OCBZ (mg)*	872	900	2250	150	473	1046	900	3000	150	475
Depuración aparente de MHD (L/h)	2.69	2.55	6.34	0.36	1.29	3.07	2.84	7.05	0.38	1.54
Tiempo de vida media de MHD (h)*	14.21	11.75	76.61	2.39	10.03	11.26	9.90	32.92	3.85	6.45
Edad (años)	23.36	19.00	70.00	2.42	14.56	25.65	24.00	76.50	1.67	16.84
Peso (Kg)	57.0	60.00	140.0	16.0	19.6	51.9	55.00	95.0	11.0	20.4
IMC (Kg/m2)	21.64	21.97	40.91	12.93	4.35	21.39	21.76	37.11	11.00	4.48

\*Diferencia significativas IC=95%,  $p < 0.05$ . Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las diferencias también ocurren para la talla.



**Figura 9. A.** Relación concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis de OCBZ (mg/día). La correlación lineal es de moderada a baja para el grupo monoterapia con OCBZ y politerapia FAE respectivamente ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.548$  y  $r = 0.321$ ,  $p = 0.530$  y  $p = 0.347$  respectivamente). **B.** Relación concentración plasmática de MHD (mg/L) en función de la dosis diaria de OCBZ (mg/kg/día). La correlación lineal es moderada para el grupo monoterapia FAE OCBZ y politerapia FAE ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.462$  y  $r = 0.475$ ,  $p = 0.513$  y  $p = 0.474$  respectivamente).



La **tabla XI**, muestra los datos, segmentados por tipo de fármacos con propiedades de inhibición enzimática, usados en politerapia (valproato) y sin uso de politerapia, con fármacos de inhibición enzimática de las principales covariables y los parámetros farmacocinéticos. Las diferencias entre estos grupos se dan en el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), dosis ajustada por peso (mg/Kg/día), edad (años), peso (Kg) y talla (cm) (IC=95%,  $p < 0.05$ , prueba de Mann-Whitney). No existen diferencias significativas para la depuración aparente de MHD, dosis (mg) y concentración de MHD (mg/L) entre estos grupos.

A pesar de encontrar diferencias en los valores de  $t_{1/2}$  entre los grupos en estudio, estos cambios no pueden atribuirse totalmente al uso de inhibidores enzimáticos ya que como se observó, la edad es un factor que puede modificar los parámetros farmacocinéticos.

Las diferencias en la edad entre estos grupos puede ser el principal factor por el cual se presentan las diferencias en el tiempo de vida media, el peso (kg), la talla (m) y la dosis diaria ajustada por peso (mg/Kg/día). Las concentraciones de MHD no presentan diferencias significativas y pueden deberse a las diferencias en los tiempos de vida media y las diferencias de edad entre grupos.

El uso de FAE inhibidores no parece (ej., VAL) ser un factor determinante sobre los valores plasmáticos de MHD en la población en estudio, a pesar de que se ha observado que éste es un potente inhibidor de la glucuronización de LMT que sigue una misma vía de eliminación que el MHD22. Las diferencias encontradas entre grupos pueden ser atribuibles a la influencia de la edad sobre dicho parámetro o a la combinación de las diferencias de edad y tipo de terapia entre grupos.

Algunos FAE (ej. CBZ, FEN, FNB) que inducen a las enzimas del citocromo P450 pueden disminuir los niveles séricos de MHD<sup>15</sup>.

La **tabla XII**, muestra los datos segmentados por el tipo de fármaco inductor (fenitoína, carbamazepina, primidona, etc., y sin uso de ellos) de las principales covariables y los parámetros farmacocinéticos. Las diferencias entre estos grupos se dan en el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), la depuración aparente (L/h) dosis ajustada por peso (mg/Kg/día), dosis



(mg) e IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) (IC=95%,  $p < 0.05$ , prueba Mann-Whitney). No existen diferencias significativas para la concentración de MHD (mg/L), edad, peso y talla entre estos grupos.

Para la población en estudio segmentada por el tipo de terapia inductora se observan diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos tiempo de vida media y depuración aparente. Estas diferencias ponen de manifiesto que la velocidad de eliminación es mayor para el grupo que recibió inductores enzimáticos (valores de vida media de MHD menores y mayores valores de depuración aparente de MHD) que en el grupo que no los recibió. Las concentraciones de MHD no presentan diferencias significativas entre estos grupos a pesar de que el grupo que recibe politerapia inductora recibe dosis y dosis ajustadas por peso, mayores.

A diferencia de la CBZ, la OCBZ y su metabolito activo el MHD no inhiben las isoenzimas CYP y es un inductor débil de UDP-glucuronil transferasa (UGT) por lo que es poco probable que afecte a otros fármacos que se eliminan por esta vía, como LMT y el VAL. La OCBZ y el MHD pueden inhibir CYP2C19 resultando en niveles séricos elevados de FEN u observarse signos de toxicidad con FEN, también puede inducir (a altas concentraciones) a las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, interfiriendo con el metabolismo de algunos medicamentos que clínicamente no son muy relevantes (**Ver tabla IV**).

La depuración aparente de MHD fue mayor en un 31.2% en pacientes que recibieron terapia concomitante con algún otro antiepiléptico que, además, fuera inductor enzimático.

Los resultados de la población en estudio muestran que el uso de FAE inductores enzimáticos son un factor que se debe de considerar dentro de algún modelo poblacional predictivo para el ajuste de dosis de OCBZ. A pesar de que solo se estudió el efecto de la medicación concomitante sobre los niveles de MHD y sus parámetros farmacocinéticos; no se puede descartar la influencia del MHD sobre la farmacocinética de otros medicamentos; principalmente en aquellos en donde la eficacia y la seguridad estén comprometidas por sus interacciones.



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

**Tabla XI. Datos demográficos comparativos de la población en estudio, segmentados por uso de FAE's inhibidores (Valproato)**

	Uso de inhibidores									
	Sin uso de FAE's inhibidores					Politerapia con FAE's inhibidores				
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	15.27	13.75	47.48	2.42	7.39	17.21	15.65	39.59	2.29	8.81
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)*	18.39	16.98	69.23	3.85	10.23	25.94	26.25	51.14	4.41	11.90
Dosis de OCBZ (mg)	945	900	3000	150	468	1019	900	2100	150	556
Depuración aparente de MHD (L/h)	2.86	2.61	7.05	0.36	1.36	2.95	2.53	6.72	0.38	1.75
Tiempo de vida media de MHD (h)*	13.16	11.17	76.61	2.39	8.80	10.49	7.47	31.86	3.96	7.02
Edad (años)*	25.50	21.00	76.50	2.42	16.15	18.44	17.50	50.08	1.67	11.20
Peso (Kg)*	56.3	60.00	140.0	16.0	19.5	43.9	52.00	80.0	11.0	20.7
IMC (Kg/m2)	21.77	21.97	40.91	12.09	4.44	19.98	19.90	25.39	11.00	3.93

\*Diferencia significativas IC=95%,  $p < 0.05$ . Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las diferencias también ocurren para la talla.

**Tabla XII. Datos demográficos de la población, segmentados por uso de FAE's inductores (Fenitoína, Carbamazepina, Primidona, etc).**

	Uso de inductores									
	Sin uso de FAE's inductores					Politerapia con FAE's inductores				
	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Concentración plasmática de MHD (mg/L)	15.77	14.43	47.48	2.29	7.72	14.74	12.57	35.78	5.32	7.25
Dosis Diaria de OCBZ (mg/Kg/día)*	18.36	16.98	69.23	3.85	10.43	23.61	20.00	61.22	9.47	11.16
Dosis de OCBZ (mg)*	895	900	2250	150	473	1188	1050	3000	600	442
Depuración aparente de MHD (L/h)*	2.62	2.46	6.34	0.36	1.30	3.83	3.50	7.05	1.31	1.49
Tiempo de vida media de MHD (h)*	13.62	11.65	76.61	2.39	8.98	9.64	7.66	32.92	3.85	6.10
Edad (años)	23.41	19.00	70.00	1.67	14.88	28.50	25.00	76.50	2.50	18.12
Peso (Kg)	53.9	57.50	140.0	11.0	20.4	57.0	56.00	95.0	16.0	19.1
IMC (Kg/m2)*	21.16	21.67	40.91	11.00	4.27	22.76	23.33	37.11	14.24	4.69

\*Diferencia significativas IC=95%,  $p < 0.05$ . Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes.



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

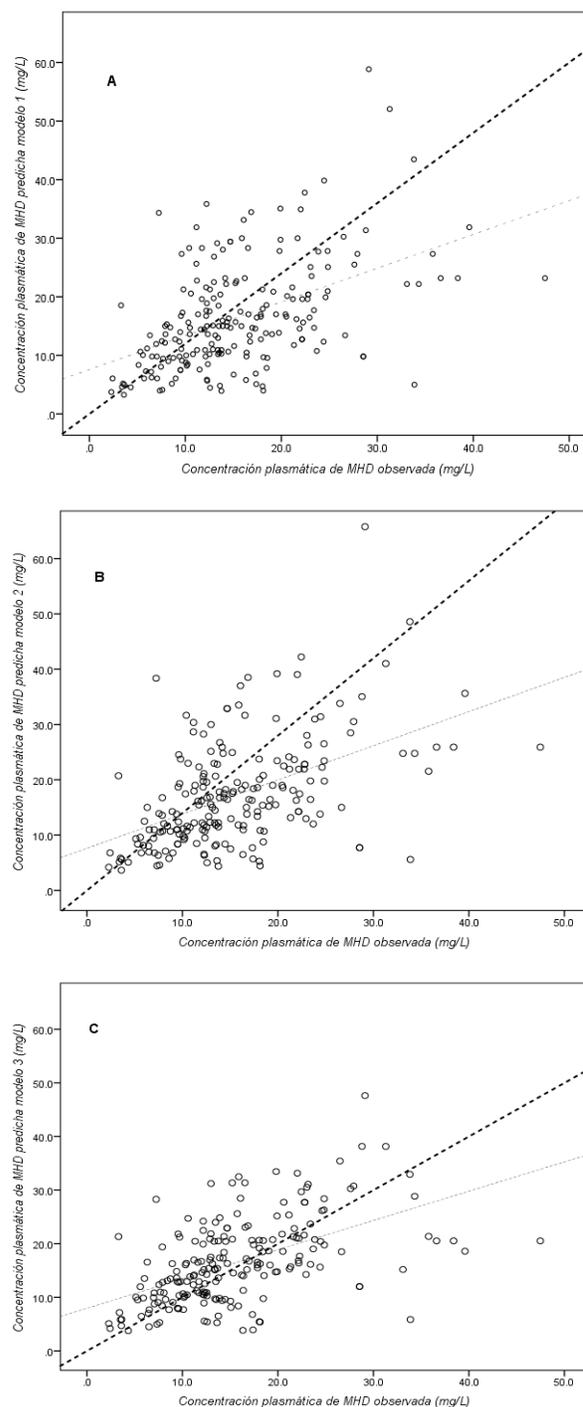
### 6.4 Eficiencia predictiva de los modelos farmacocinéticos poblacionales para OCBZ.

Los modelos poblacionales de MHD utilizados, corresponden a los encontrados en la literatura.

**Viola y cols., 2000**<sup>38</sup> (modelo 1), **Van Parys y cols., 1997**<sup>45</sup> (modelo 2) y **González, 2004**<sup>11</sup> (modelo 3).

Una forma gráfica de visualizar la bondad de ajuste de un modelo, consiste en representar las predicciones individualizadas en función de las observaciones. En la **figura 10** se muestra la relación entre las predicciones de la concentración plasmática de MHD individualizadas de los 3 modelos poblacionales. La comparación entre las **figuras 10A, 10B y 10C** correspondientes a los tres modelos en estudio, evidencia el progreso tanto en la dispersión de los datos alrededor de la línea de identidad, como una tendencia a sub o sobreestimar las predicciones respecto a las observaciones para el modelo 3.

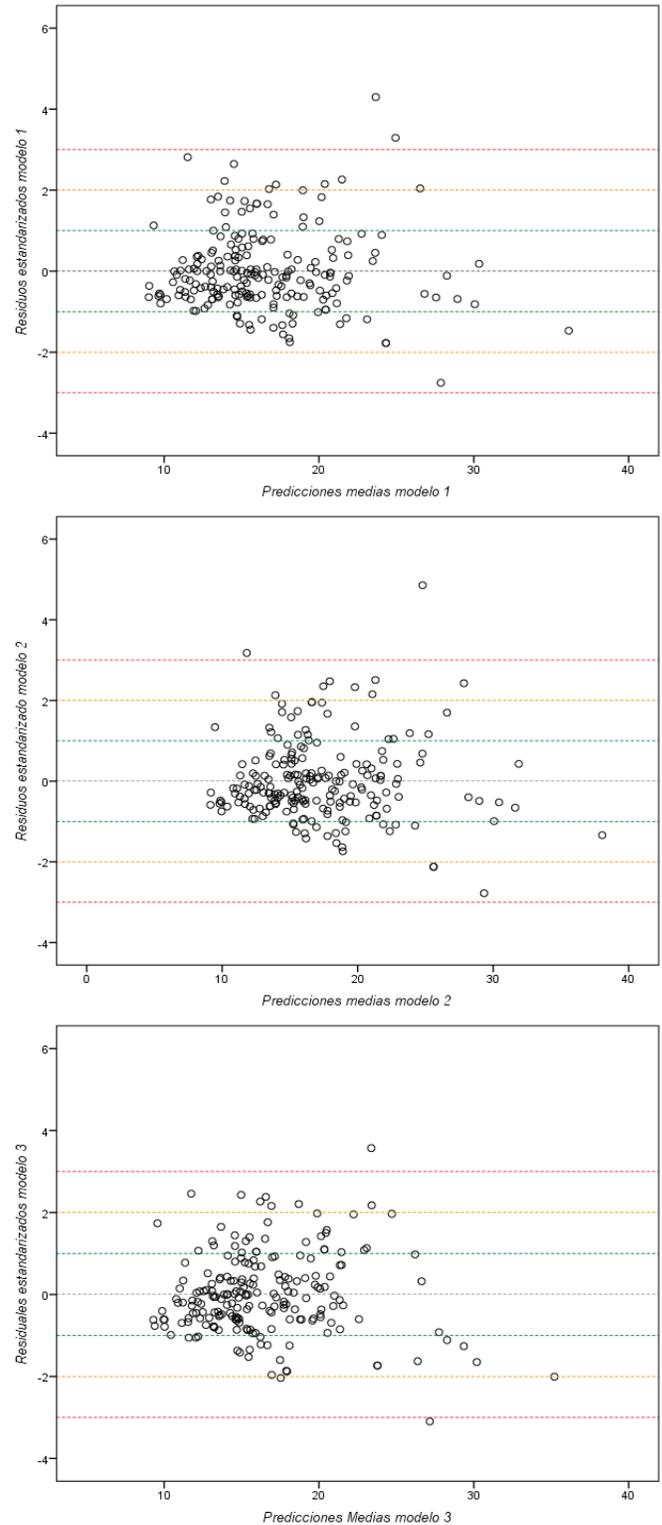
Para cada uno de los modelos se obtuvo una relación lineal moderada a un IC=99%,  $p < 0.001$ , siendo ligeramente más fuerte para el modelo 3 ( $r = 0.488$ ,  $r = 0.504$ ,  $r = 0.542$  para los modelos 1, 2 y 3 respectivamente).



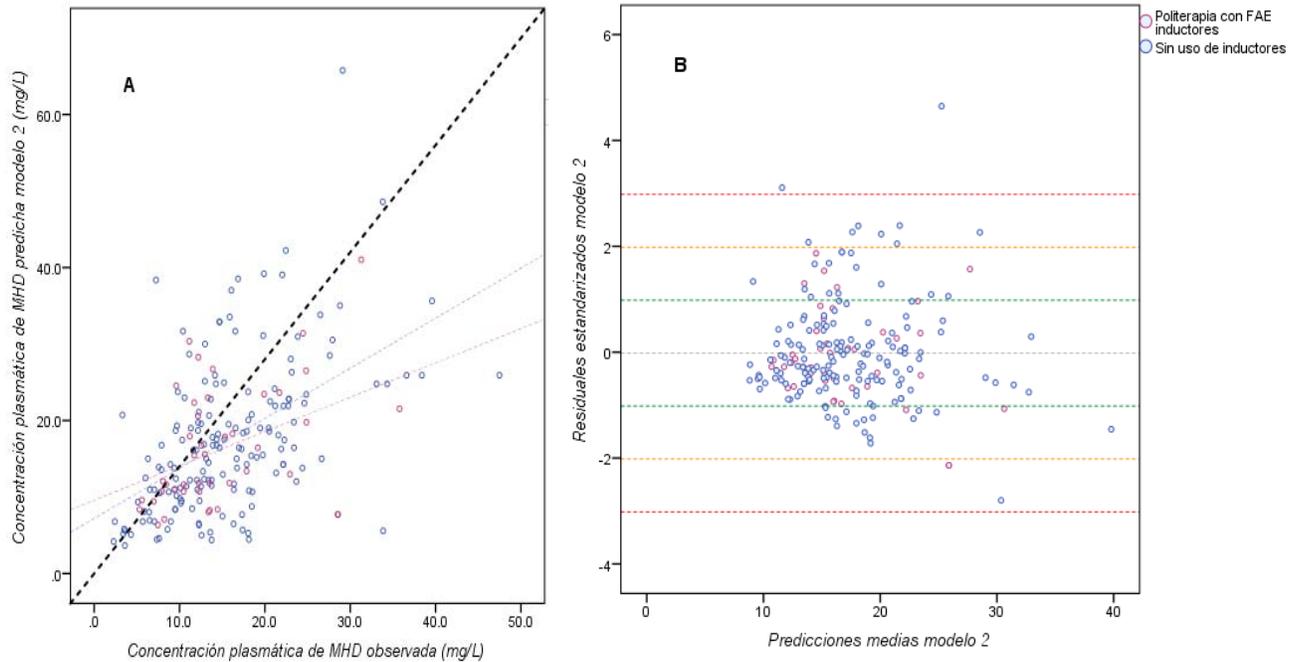
**Figura 10.** Gráficas de la bondad de ajuste que demuestran la relación entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales. **A. Viola y cols. 2000**<sup>38</sup> (modelo 1). **B. Van Parys y cols. 1997**<sup>45</sup> (modelo 2). **C. González. 2004**<sup>11</sup> (modelo 3).



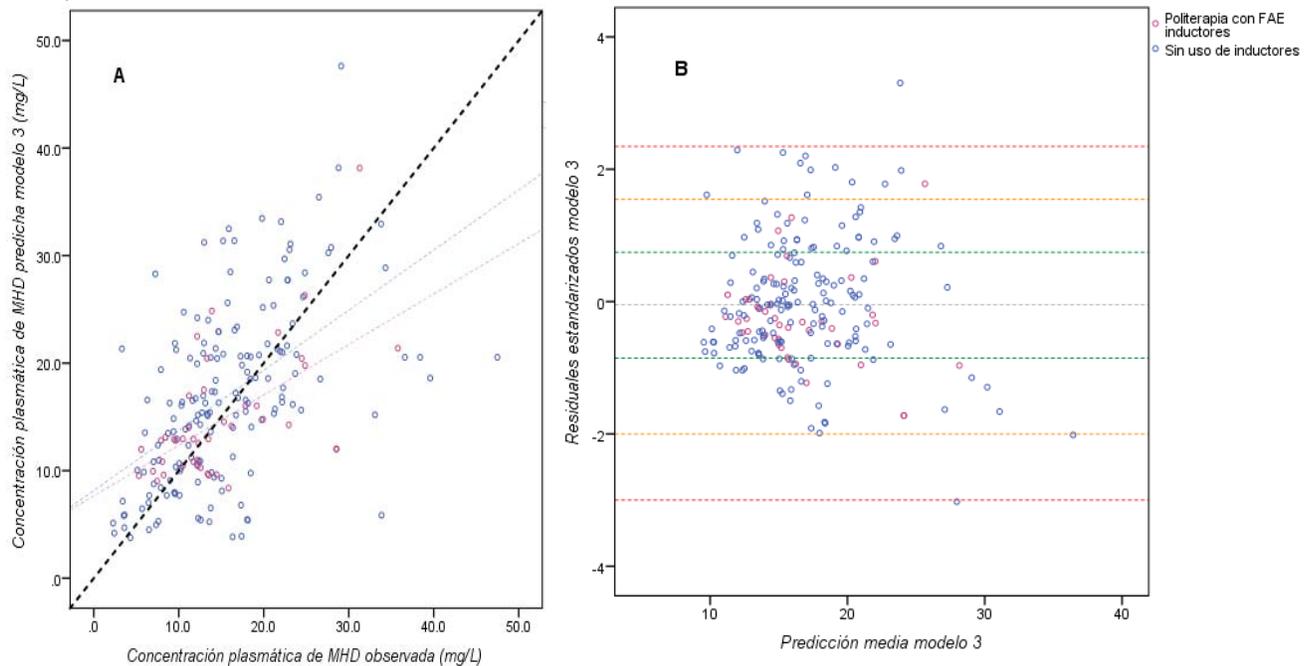
Por otro lado, la **figura 11** muestra gráficamente que la distribución de residuales, (la diferencia entre las predicciones medias y las observaciones) en el modelo 3, estandarizados, se distribuyen de forma más homogénea visualmente (a pesar de no presentar un comportamiento de normalidad  $p < 0.05$ , prueba de Kolmogorov-Smirnov, IC=95%) a lo largo de 0, a pesar de tener valores que rebasan las 3 unidades de desviación estándar; también se observa una disminución en la varianza para las concentraciones predichas en el modelo 3 con respecto a los otros modelos en estudio ( $\sigma$ ). Para el modelo 2 y 3, además del uso de la dosis ajustada por peso como una variable predictora (la misma relación de proporcionalidad se encontró en este estudio), se incluye el uso de la terapia inductora como una variable que afecta los parámetros farmacocinéticos (en este estudio se observa una diferencia de 30% entre los grupos sin uso de FAE inductores y el grupo que se encontraba recibiendo FAE inductores como politerapia) y por ende también a la concentración plasmática de MHD. La **figura 12** y la **figura 13** muestran el comportamiento de los modelos para la segmentación de pacientes por tipo de terapia (Politerapia con FAE inductores y sin uso de los mismos).



**Figura 11.** Distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias para los 3 modelos en estudio. Puede observarse que los valores se distribuyen homogéneamente alrededor del valor nulo a pesar de tener datos fuera de las 3 desviaciones estándar.



**Figura 12. A.** Gráfica de bondad de ajuste que demuestran la relación entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales entre los grupos, segmentados por tipo de terapia (Politerapia FAE inductora y sin uso de inductores enzimáticos). Se observa una correlación para ambos grupos a un IC=99%. **B.** Distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias entre los grupos, segmentados por el tipo de terapia (Politerapia FAE inductora y sin uso de inductores enzimáticos). Se observa una distribución más homogénea para el grupo en politerapia FAE inductora, ésta además sigue una distribución normal,  $p=0.213$  prueba de Shapiro- Wilk.



**Figura 13. A.** Gráfica de bondad de ajuste que demuestran la relación entre las predicciones individualizadas y las observaciones experimentales entre los grupos, segmentados por tipo de terapia (Politerapia FAE inductora y sin uso de inductores enzimáticos). La correlación lineal se sigue manteniendo para ambos grupos a un IC=99%. **B.** Distribución de los residuales estandarizados en función de las predicciones medias entre los grupos, segmentados por el tipo de terapia (Politerapia FAE inductora y sin uso de inductores enzimáticos). Se observa una distribución más homogénea para el grupo en politerapia FAE inductora, ésta además sigue una distribución normal,  $p=0.055$  prueba de Shapiro- Wilk.



La selección de un modelo farmacocinético adecuado debe basarse en las características cinéticas inherentes al fármaco, así como en la información experimental y clínica disponible.

A pesar de haber encontrado una dispersión homogénea para los tres modelos de prueba en los diagramas de dispersión exploratorios, los residuales estandarizados no muestran un comportamiento normal (la distribución normal solo se observa para los residuales del modelo 2 y 3 en el grupo en politerapia con FAE inductores). Los tres modelos tienden a subestimar los valores plasmáticos de MHD (el modelo 2 y 3 tiende a subestimar los valores de las concentraciones plasmáticas para el grupo que usa FAE inductores más que para el grupo que no los usa).

El modelo 3 presenta una mejor estimación de las concentraciones plasmática de MHD ya que tiene un mayor índice de correlación para la concentración predicha de MHD en función de la concentración observada y considera las variables más significativas sobre los parámetros farmacocinéticos encontrados en nuestra población de estudio (uso de terapia inductora, edad y peso) y es proveniente de una población mexicana; sin embargo para los tres modelos el índice de correlación es moderado.

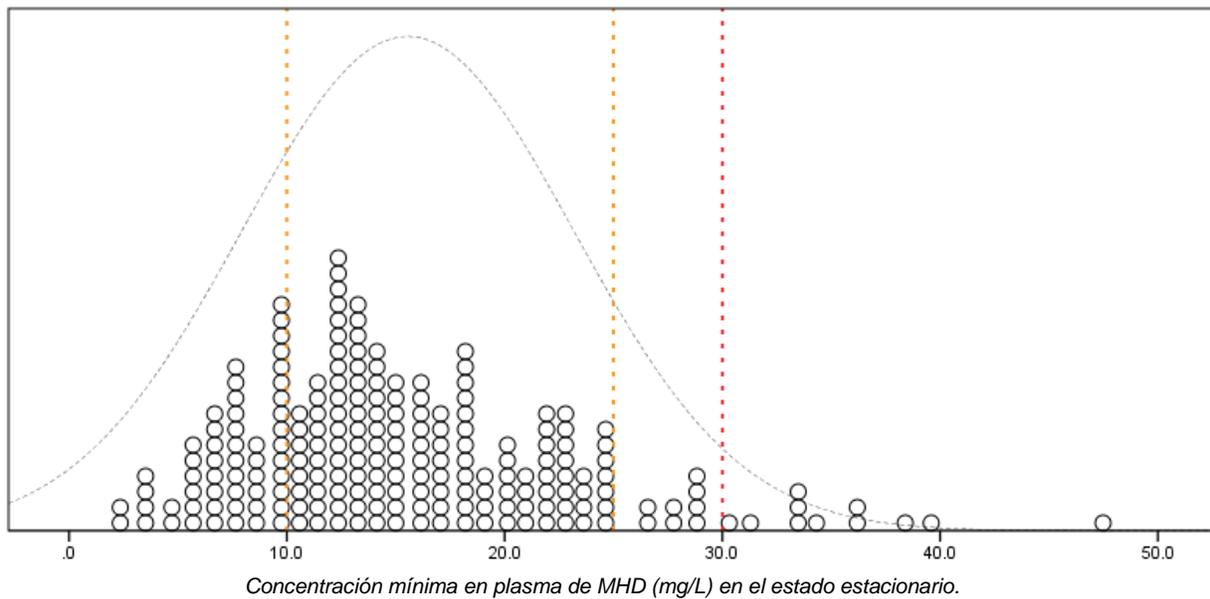
El modelo 1 es el único que no presenta diferencias significativas en los valores de concentraciones de MHD observadas y predichas (Prueba de Wilcoxon, IC=95%,  $p=0.203$ ), sin embargo; este modelo solo considera la dosis de OCBZ como variable predictora.

Para los modelos en estudio se necesita un grupo de validación que permita evaluar la eficiencia predictiva *a posteriori*, por lo que sería de interés realizar las pruebas que permitan evaluar la eficiencia predictiva del modelo de forma prospectiva, controlando otros posibles factores de variabilidad mediante criterios restrictivos.



### 6.5 Comportamiento de las concentraciones plasmáticas de MHD a través del margen terapéutico.

La **figura 14** muestra la distribución de los niveles plasmáticos de MHD (n=217) en pacientes epilépticos ambulatorios (n=170).



**Figura 14.** Concentración plasmática mínima de MHD (mg/L) en el estado estacionario de la población en estudio. Se muestran en color amarillo: la concentración mínima efectiva (10mg/L) y la concentración mínima tóxica (25mg/L) que conforman el índice terapéutico sugerido por **Armijo y cols. 2002**<sup>35</sup>. En rojo se muestra la concentración en la que se presentan las principales reacciones adversas ligadas a la dosis recibida de OCBZ (30mg/L), sugerida por **S. Striano y cols. 2006**<sup>36</sup>. Se pueden observar casos en los que se supera la concentración de 30mg/L (n=11, 5.1%) y casos en los que la concentración plasmática de MHD se encuentra fuera del índice terapéutico sugerido (n=70, 32.3%. Fuera del límite inferior n=51, 23.5% y Fuera del límite superior n=19, 8.8%).

Los datos de la población en estudio muestran que poco más de 30% de los individuos presenta concentraciones de MHD fuera del margen terapéutico señalado por **Armijo y cols., 2002**<sup>35</sup> (10 a 25 mg/L), lo que puede llevar a falta de eficacia o bien a un mayor riesgo de presentar reacciones adversas ([MHD] >30 mg/L **S.Striano y cols. 2006**<sup>36</sup>). Si se toma el margen terapéutico señalado por la ILAE (13 a 35 mg/L), el porcentaje de los individuos que presentan concentraciones de MHD fuera del margen terapéutico varía, ya que se aumenta el valor del rango de la concentración. Considerando que la concentración plasmática obtenida representa la concentración mínima en el estado estacionario, los niveles plasmáticos podrían ser aún mayores lo que llevaría a una mayor cantidad de



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

---

pacientes fuera del rango superior propuesto por la ILAE y tendría un mayor potencial de presentar una reacción adversa.

La falta de consenso sobre los valores de margen terapéutico de MHD entre diversos autores pone de manifiesto la alta variabilidad en los datos obtenidos en los diversos estudios y la necesidad de definir estos valores de referencia, ya que para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica es necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida.

Aunque el número de individuos fuera del intervalo puede variar de acuerdo al intervalo de referencia, es necesario acompañar este valor observado de una correcta interpretación clínica.

### **6.6 Monitorización terapéutica de MHD como parte de la práctica clínica.**

La utilidad del monitoreo terapéutico en los nuevos FAE no ha sido establecida en estudios clínicos y no existen guías definidas para este monitoreo; la significancia de la ayuda en el manejo clínico es a veces anecdótica y retrospectiva. Existen justificaciones fuertes para llevar a cabo el monitoreo terapéutico de la OCBZ a través de su metabolito activo, como lo es su alta variabilidad farmacocinética, su uso clínico como tratamiento profiláctico y la falta de un índice de referencia uniforme.

Aunque la determinación rutinaria podría no estar justificada debido al costo y tiempo que implica, la determinación de la OCBZ debería realizarse cuando facilita la toma de decisiones farmacoterapéuticas. La correcta monitorización, acompañada de una correcta interpretación, puede llevar al cumplimiento de los objetivos terapéuticos de la OCBZ.

Los requisitos para que la determinación de los niveles de un fármaco sea útil en la práctica clínica como parte del monitoreo terapéutico, deben estar basadas en su necesidad, su justificación y su uso correcto según lo señalado por *Armijo y cols., 2002*<sup>35</sup>.

Con base a la necesidad, la OCBZ cumple con los siguientes criterios propuestos:



- A pesar de que se ha considerado que el MHD tiene un mayor margen terapéutico que los FAE clásicos, ya se ha puesto de manifiesto que en ocasiones estos márgenes se sobreponen y la falta de consenso en los valores de los mismos, es por esto que el margen terapéutico podría no ser tan amplio como se ha considerado.
- La eficacia de la OCBZ en el tratamiento de la epilepsia es de difícil valoración dada la complejidad de la enfermedad. La valoración de la toxicidad y la manifestación de algunos efectos adversos puede ser compleja debido a que algunos de ellos son similares a las manifestaciones propias de la enfermedad.
- El tratamiento de la epilepsia es prolongado, por tanto es importante detectar las intoxicaciones graves, prevenir la toxicidad crónica y detectar las interacciones con otros fármacos. Ya se ha observado que algunos fármacos inductores pueden afectar los parámetros farmacocinéticos del MHD, lo que podría llevar a disminución de niveles y por lo tanto a ineficacia terapéutica. Algunas reacciones adversas graves como la hiponatremia, pueden no presentar manifestaciones clínicas lo que hace compleja su valoración, además hace necesario el monitoreo de los niveles de sodio.
- El incumplimiento terapéutico o la interrupción no programada del tratamiento puede provocar reaparición de las crisis lo que a su vez puede repercutir gravemente en la salud del paciente y en el gasto público por la remisión hospitalaria (lo que ocurre con todos los FAE).
- Aunque se han diseñado modelos farmacocinéticos e índices concentración- dosis para el ajuste de dosis de OCBZ, la amplia variabilidad en los parámetros farmacocinéticos o en los niveles de MHD podría dificultar los ajustes. La falta de estudios prácticos de los modelos farmacocinéticos y las diferencias poblacionales de los que surgen, pueden hacer de ellos métodos no aplicables a ciertas poblaciones, además de que estos modelos deben considerar la posible presencia de subpoblaciones.



La justificación de la monitorización de los niveles de MHD está basada en:

- La gran variabilidad interindividual, lo que aunado a la influencia de numerosos factores como la edad, el peso, la politerapia, etc., hace que la relación entre la dosis y los efectos terapéuticos o tóxicos sea pobre. El diseño de estudios sistemáticos para evaluar la relación concentración efecto de los nuevos FAE es necesaria urgentemente<sup>52</sup>.
- El empleo de la OCBZ como profilaxis para el control de las crisis y la falta de la relación entre la eficacia y algún marcador biológico que ayude a la toma de decisiones hace complejo el ajuste de la dosis ya que la presencia o ausencia de crisis es el marcador clínico generalmente utilizado para evaluar su eficacia.
- La utilidad del monitoreo terapéutico en la práctica clínica ya ha sido demostrada y una de las enfermedades que más se ha favorecido de ella es la epilepsia. La popularización de esta técnica ha llevado al uso incorrecto e injustificado de la misma lo que podría llevar a su vez a no encontrar beneficios claros en monitorizar los niveles de los FAE <sup>35, 37</sup>.

En cuanto a su uso correcto:

- La determinación de los niveles de MHD en cada visita médica, ante cada situación y en todos los pacientes, solo para asegurar un nivel dentro del intervalo óptimo, es una pérdida de tiempo y de dinero; incluso puede suponer un perjuicio si se usa de forma incorrecta.
- Las indicaciones del monitoreo de MHD deben de ser concretas (justificar los momentos en lo que se debe realizar el monitoreo: inicio del tratamiento para tener un margen de referencia, sospecha de toxicidad, cambios en el tratamiento farmacológico y lo periodos de tiempo en que se realizan), utilizando un procedimiento adecuado (establecer las condiciones adecuadas desde la toma de muestra hasta la obtención de los niveles de MHD) y con una correcta interpretación



## CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

---

farmacocinética y farmacodinámica (interpretación clínica individualizada con respecto a las condiciones del paciente y los factores que pudieron influenciar en los niveles observados).

La monitorización del MHD ligado al uso correcto podría definir más que los intervalos de referencia poblacionales, los índices como parte de la terapia individualizada, reduciendo de esta forma la gran variabilidad interindividual que se ha observado en los estudios poblacionales y permitiendo tener un mayor control de las reacciones adversas dosis dependientes. En el caso de algunas reacciones adversas como la hiponatremia se podría establecer de forma individual una relación entre las concentraciones de MHD y su aparición.

El uso del monitoreo debe ser sobre las poblaciones con un mayor riesgo de presentar ineficacia o toxicidad tales como pacientes geriátricos, pediátricos, pacientes con insuficiencia renal, con dosis elevadas de OCBZ o pacientes en politerapia y que además hayan presentado signos de epilepsia mal controlada o incumplimiento del tratamiento<sup>48, 52</sup>.

Las características de la OCBZ y el MHD lo convierten en un fuerte candidato a ser monitorizado, el potencial de monitorización es elevado ya que es necesario y está justificado en ciertas condiciones que pueden presentarse en los pacientes durante el tratamiento de la epilepsia con OCBZ, sin embargo, es necesario definir las indicaciones (momentos e intervalos) en los que esta monitorización ayuden a la toma de decisiones.



## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.

---

### 7. CONCLUSIONES.

La OCBZ es un medicamento que a la fecha no está dentro del cuadro básico de medicamentos en el INNN y no existe la indicación de monitoreo clínico del mismo. Aunque existen programas de monitoreo terapéutico que utilizan valores poblacionales para el ajuste de dosis y niveles plasmáticos, es de suma importancia demostrar la utilidad de dichos programas a través del monitoreo de las dosis, niveles plasmáticos y seguimiento clínico de las crisis epilépticas.

En el presente estudio retrospectivo se lograron observar los siguientes comportamientos en la población de pacientes epilépticos en estudio:

- El monitoreo terapéutico de los niveles de MHD debe ser realizado cuando sea necesario y esté justificado principalmente en aquellos casos en los que dicha determinación pueda facilitar la toma de decisiones farmacoterapéuticas, principalmente en las poblaciones especiales en las que la variabilidad farmacocinética es aún más marcada y debe estar acompañado de una correcta interpretación clínica individualizada, considerando las características de cada paciente.
- Se determinó una correlación lineal positiva moderada entre los niveles plasmáticos de MHD (mg/L) y las dosis (mg/día) y dosis ajustadas por peso de OCBZ (mg/Kg/día). Esta correlación se mantuvo presente para cada uno de los grupos en estudio.
- Las variables demográficas edad y peso son variables que afectan los valores de los parámetros farmacocinéticos, depuración aparente (l/h) y tiempo de vida media del MHD, principalmente en la población menor a 17 años de edad. Las variables talla e IMC están fuertemente relacionadas con la edad; por lo que no fueron variables que afectan directamente los valores de los parámetros farmacocinéticos.



## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.

---

El género no es un factor que afecte las concentraciones plasmáticas o los parámetros farmacocinéticos de MHD.

El impacto clínico de las diferencias significativas encontradas en los parámetros farmacocinéticos y en los niveles de MHD así como en las variables demográficas de la población en estudio deben ser estudiadas a través de un estudio prospectivo enfocado en la eficacia y seguridad de la OCBZ.

- El uso de FAE inductores en politerapia con OCBZ afecta los parámetros farmacocinéticos depuración aparente (mg/l) y tiempo de vida media (h) de MHD. El uso de FAE inhibidores como el VAL parece no ser un factor que afecte los parámetros farmacocinéticos de MHD.
- Para los modelos poblacionales, las correlaciones observadas y la distribución de los residuales para los tres modelos indican que su uso como modelo predictivo puede llevar a ajustes en la dosificación inadecuados por lo que se necesita realizar pruebas que permitan evaluar la eficiencia predictiva del modelo de forma prospectiva, controlando otros posibles factores de variabilidad mediante criterios restrictivos.
- Solo 68% de la población de estudio presentó niveles plasmáticos de MHD dentro del intervalo terapéutico sugerido por **Armijo y cols., 2002**<sup>35</sup> y 9% presenta valores que están relacionados a un mayor riesgo de generar alguna reacción adversa. Estos porcentajes pueden variar dependiendo de los intervalos sugeridos por diferentes estudios, además, se debe considerar que los niveles plasmáticos de la población en estudio representan la concentración mínima en el estado estacionario.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Alonso Vanegas Mario A, Estañol Vidal V, Morales Garza S, Gavito Higuera J, Ibarra Puig JM, López Hernández C, Ramos Peek JN, Reséndiz Aparicio JC, Rivera Quintero JC, Rodríguez Rodríguez E, Rubio Donnadiou F, Salgado Lujambio P, Senties Madrid Horacio. *Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia*. México Sector Salud 2014 [www.epilepsiamexico.gob.mx/seguro/info-medico/libros.htm](http://www.epilepsiamexico.gob.mx/seguro/info-medico/libros.htm) (último acceso 20 Abril 2015).
2. Mc Namara JO. Farmacoterapia de las epilepsias. En: L. Brunton L, S. Lazo J (eds). *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª ed. México. Mc Graw Hill Interamericana 2006: p 501-525.
3. Goldenberg Marvin M. Overview of drugs used for epilepsy and seizures. Etiology, diagnosis, and treatment. *Pharmacy & Therapeutics* 2010; 36(7): 392-415.
4. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *British Medical Journal* 2005; 331: 1317-1322.
5. Poza JJ. Management of epilepsy in the elderly. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3(6): 723-728.
6. Gómez Alonso J, Bellas Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿Un paso en dirección equivocada? *Revista de Neurología* 2011; 52(9): 541-547.
7. Shorvon S D. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(6): 1052-1057.
8. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clinical Evidence British Medical Journal* 2011; 05: 1214.
9. Contreras S. A. Avances recientes en el manejo farmacológico de la Epilepsia. *Revista Médica Clínica Condes* 2004: 15(4): 135-142.
10. Shih J J, Tatum W O, Rudzinski L A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013; 9: 285-293.
11. González Lugo OE. *Análisis Poblacional de la Farmacocinética del Metabolito Activo de la Oxcarbazepina en Pacientes Epilépticos Ambulatorios*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de San Luis Potosí; 2004.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

12. Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones de la oxcarbacepina. *Revista de Neurología* 2002; 35 (Supl 1): S101-S109.
13. Saconato H, Fernandes do Prado G, Dos Santos Puga ME, Nagib Atallah A. Oxcarbazepine for refractory epilepsy: systematic review of the literature. *Sao Paulo Medical Journey* 2009; 127(3): 150-159.
14. Donner E J, Carter Snead III O. New generation for the treatment of epilepsy in children. *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2006; 3: 170-180.
15. Phelps S J, Wheless J W. Oxcarbazepine: a brief review. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2005; 10(4): 248-253.
16. Novartis. *Prescribing Information (PI) Trileptal® (oxcarbazepine) film-coated tablets & Trileptal® (oxcarbazepine) oral suspension for oral administration*. FDA 2015. [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021014s033,021285s027lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021014s033,021285s027lbl.pdf) (último acceso 20 Abril 2015).
17. Márquez Chuquimia C, Barragán Pérez E, Hernández Hernández M, Legido S. Eficiencia y seguridad entre la molécula original y la genérica de oxcarbazepina en niños con epilepsia parcial de reciente diagnóstico. *Revista Médica Hondureña* 2010; 78(4): 183-186.
18. Ghaffarpour M, Pakdaman H, Hossein Harirchian M, Ghelichnia Omrani HA, Ghabae M, Zamani B, Bahrami P, Siroos B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the new AEDs: a review article. *Iranian Journal of Neurology* 2013; 12(4): 157-165.
19. Jing Park K, Ryul Kim J, Yeon Joo E, Won Seo D, Bong Hong S, Wook Ko J, Ran Kim S, Huh W, Youn Lee S. Drug interaction and pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine in Korean patients with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 2012; 35(1): 40-44.
20. Wellington K, Goa K L. Oxcarbazepine. An update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15(2): 137-163.
21. Thompson Micromedex® Health care series. *Drugdex® Evaluations Oxcarbazepine*. 2010. <http://psychrights.org/states/alaska/Matsutani/Exhibits2Motion4PrelimInj/78-35-100324ExE29-31.pdf> (último acceso 20 Abril 2015).
22. Satinder A, Suvasini S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 1033-1040.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

23. Bialer M, Johannessen S I, Kupferberg H J, Levy R H, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the seventh eilat conference (EILAT VII). *Epilepsy Research* 2004; 61: 1-48.
24. Tudur Smith C, Marson A G, Chadwick D W, Williamson P R. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 2007; 8(34) [www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-8-34.pdf](http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-8-34.pdf) (último acceso 20 Abril 2015).
25. Hui-cong K, Qi H, Xiao-yan L, Zhi-guang L, Zheng Z, Jian-lin L, Min W, Yan-ling L, Sui-qiang Z. A follow-up study on newer anti- epileptic drugs as add-on and monotherapy for partial epilepsy in China. *Chinese Medical Journal* 2012; 125(4): 646-651.
26. Horga J F, Horga A. Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización. *Revista de Neurología* 2005; 42(2): 95-113.
27. Musso C G, Vilas M, Aparicio C, Bevione P, Reynaldi J, Rojas J, Jauregui R, Algranati L. Hiponatremia inducida por oxcarbacepina: una hipótesis fisiopatológica. *Revista Electrónica de Biomedicina* 2009; 1(37). <http://biomed.uninet.edu/2009/n1/musso-es.html> (último acceso 20 abril 2015).
28. St. Louis E K, Rosendelf W E, Bramley T. Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. *Current Neuropharmacology* 2009; 7(2): 77-82.
29. Johannessen S I, Landmark C J. Antiepileptic drugs interactions. Principles and clinical implications. *Current Neuropharmacology* 2010; 8: 254-267.
30. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(3): 246-255.
31. Theis J, Shidu J, Palmer J, Job S, Bullman J, Ascher J. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigina. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30: 2269-2274.
32. Barranco Garduño LM, Neri Salvador JC, León Molina H, Carrasco Portugal MC, Flores Murrieta FJ, Patiño Camacho SI. La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Medicina Interna de México* 2011; 27(4): 370-377.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

33. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. *Farmacocinética clínica. Farmacia hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2002. <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf> (último acceso 20 Abril 2015).
34. Correa T L, Rodríguez I L, Salas AL O, Milán MC S, Romano C M, Romano S M. Farmacocinética poblacional de carbamazepina en niños epilépticos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2009; 40(1): 19-27.
35. Armijo JA, Adín Ibarra J, Sánchez Baglietto N, Vega Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. *Revista de Neurología* 2002; 35(Sup1): S116-S134.
36. Striano S, Striano P, Di Nocera P, Italiano D, Fasiello C, Ruosi P, Bilo L, Pisani F. Relationship between serum mono-hidroxy-carbamazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose OXC therapy. *Epilepsy Research* 2006; 69(2): 170-176.
37. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, Marqués R, Mas P, Porta B, Outeda M, Soy D. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farmacia Hospitalaria* 2011; 35(6): 326-339.
38. Viola MS, Bercellini MA, Saidon P, C. Rubio M. Variabilidad farmacocinética de oxcarbazepina en pacientes epilépticos. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 914-918.
39. Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, Sabbatini D, Pistuli E. Oxcarbazepine and adverse events: impacts of age, dosage, metabolite serum concentrations and concomitant antiepileptic therapy. *Functional Neurology* 2008; 23(2) 97-100.
40. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, Lai SL, Tseng YL, Chuang YC. Risk factors of oxcarbazepine- induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 2010; 33(6): 293-296.
41. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. *Revista de Neurología* 2007; 45(2): 95-109.
42. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Revista de Neurología* 2007; 45(3): 163-173.
43. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *Revista de Neurología* 2007; 45(4): 236-244.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

44. Romano Moreno S, Medina Rojas EL, Salas Ortiz AL, Vargas Morales JM, Pérez Urizar JT, Rodríguez Leyva I. Farmacocinética poblacional de carbamazepina en pacientes epilépticos adultos. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57(1): 38-48.
45. Van Parys JAP, Edelbroek PM. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine. Influence of dosage and co- medication. *Journal of The Neurological Sciences* 1997; 150(Sup 1): S100-S101.
46. Sallas WM, Milosavljev S, D'souza J, Hossain M. Pharmacokinetic interactions in children taking oxcarbazepine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003; 74(2): 138-149.
47. González-Esquivel DF, Ortega-Gavilán M, Alcántara-López G, Jung-Cook H. Plasma level monitoring of oxcarbazepine in epileptic patients. *Archives of Medical Research* 2000; 31: 202-205.
48. Krasowski M. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 1909-1935.
49. Ben-Menachem E. Seizure Aggravation. Evidence that oxcarbazepine requires monitoring. *Epilepsy Currents* 2008; 11(4): 93-95.
50. Kumps A. Simultaneous HPLC determination of oxcarbazepina, carbamazepine and their metabolites in serum. *J Liq Chromatogr* 1984; 7:1235.
51. Jung H, Noguez A, Mayet L, Fuentes I, González Esquivel DF. The distribution of 10- Hidroxy cambazepine in blood compartments. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1997; 18: 17-23.
52. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25(3): 347-363.