

# Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización

J.F. Horga de la Parte<sup>a</sup>, A. Horga<sup>b</sup>

## OXCARBAZEPINE IN THE TREATMENT OF EPILEPSY. A REVIEW AND UPDATE

**Summary.** Aim. To review and update the most important information concerning the mechanism of action, efficacy, safety and clinical use of oxcarbazepine (OXC), one of the new antiepileptic drugs (AED). Development. In humans, OXC is rapid and extensively metabolized to its pharmacologically active 10-monohydroxy metabolite (MHD). OXC is a molecule derived from carbamazepine (CBZ), but these two drugs showed differences in their mechanism of action. OXC pharmacokinetics presents advantage over CBZ: in contrast with CBZ, OXC does not show autoinduction, the OXC dose-MHD serum concentration relationship displays a linear kinetics over the therapeutic dose range, and the frequency of drug-drug interactions is lower. So, we can establish standardized dose regimen and titration schedules in monotherapy and polytherapy. OXC shows better tolerability and safety than CBZ, in part at consequence of absence of 10-11-epoxi metabolites from CBZ. The better safety profile of OXC is reflected in less adverse drug reactions incidence, lower patient risk in overdosing, absence of reported cases of agranulocytosis or aplastic anemia, scarce cases founded of cardiotoxicity and lower risk of neurotoxicity. Common side effects of OXC are nausea, dizziness, vomiting, fatigue, diplopia and somnolence. During treatment with OXC must pay attention to development of hyponatremia, neurotoxicity or cutaneous hypersensitivity reactions. OXC is approved for use in infants. OXC is indicated for use as monotherapy or adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with or without secondarily generalized seizures in adults and in children age 6 and over. Conclusions. OXC showed important advances on safety and pharmacological properties for administration to adults and infants. OXC has similar clinical antiepileptic efficacy than older AED in the treatment of partial seizures, and it is recommended as a treatment of choice for partial seizures by several international guidelines. [REV NEUROL 2006; 42: 95-113]

**Key words.** Dose regimen. Epilepsy. Oxcarbazepine. Partial seizures.

## INTRODUCCIÓN

Hasta 1993 la disponibilidad de fármacos antiepilépticos (FAE) se limitaba al fenobarbital, la primidona, la etosuximida, la fenitoína, el valproato y la carbamazepina. Aunque estos FAE clásicos presentan una eficacia demostrada y su empleo es familiar para los neurólogos, muchos pacientes son refractarios al tratamiento (el 30-40% de los pacientes con crisis generalizadas, y el 50% de los pacientes con crisis parciales, continúan presentando crisis a pesar del uso de FAE clásicos en monoterapia o politerapia), o presentan efectos adversos que no toleran. Desde 1993 las agencias reguladoras sanitarias han autorizado nueve nuevos FAE que presentan ventajas potenciales sobre los clásicos, como mecanismos de acción diferentes, menos interacciones farmacológicas, menos toxicidad o un espectro antiepiléptico diferente [1,2]. El objetivo de este artículo es revisar y actualizar la información más relevante sobre el mecanismo de acción, eficacia, seguridad y utilización en la práctica clínica de uno de estos nuevos FAE: la oxcarbazepina (OXC).

La OXC pertenece al grupo de los llamados nuevos FAE, y se encuentra disponible desde 1990 en el mercado farmacéutico en más de 50 países [3,4]. Es uno de los FAE con autorización para su empleo en niños (en España, a partir de 6 años de edad; en otros países, a partir de 4 años). Se ha aprobado su uso en

niños y adultos en monoterapia o en asociación con otros FAE para el tratamiento de crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria [5]. Como sucede con otros nuevos FAE, no existen diferencias relevantes en la eficacia de la OXC frente a los FAE clásicos, pero presenta ventajas en aspectos farmacocinéticos y de seguridad, por lo que las guías de expertos de Estados Unidos y del Reino Unido incluyen la OXC entre los FAE de primera elección para el tratamiento de crisis parciales tanto en pacientes de reciente diagnóstico como en pacientes con epilepsia refractaria, si bien en el Reino Unido se indica la preferencia de uso de la carbamazepina (CBZ) o el valproato en pacientes de nuevo diagnóstico con estas características, salvo que éstos estén contraindicados o presenten riesgo de interacciones que desaconsejen su uso en el paciente [6-11].

La OXC se desarrolló como un análogo de la CBZ, y se trata de un compuesto químicamente similar a ésta, muy liposoluble, que se comporta prácticamente como un profármaco, ya que en humanos se convierte rápidamente y casi en su totalidad en su metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD) que durante el desarrollo preclínico del producto se denominó GP 47779 (Fig. 1) [3,12,13]. Sin embargo, estos compuestos presentan notables diferencias entre sí, de las que algunos destacan la farmacocinética en humanos, la farmacocinética en grupos especiales de pacientes, el potencial de inducción enzimática y el riesgo de interacciones farmacológicas, la ausencia de producción de 10-11-epoxiderivados tras la administración de OXC y algunos efectos relacionados con su mecanismo de acción antiepiléptico [14]. Para otros autores resultan más relevantes las ventajas asociadas a una menor toxicidad de OXC, entre las que resaltan la seguridad en sobredosificaciones, que no se asocia con agranulocitosis o anemia aplásica, la escasa neurotoxicidad o la práctica ausencia de cardiotoxicidad [15,16].

Aceptado tras revisión externa: 19.09.05.

<sup>a</sup> Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. <sup>b</sup> Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. José Francisco Horga de la Parte. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. Maestro Alonso, 109. E-03010 Alicante. Fax: +34 965 938 226. E-mail: horga\_jos@gva.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LA OXC

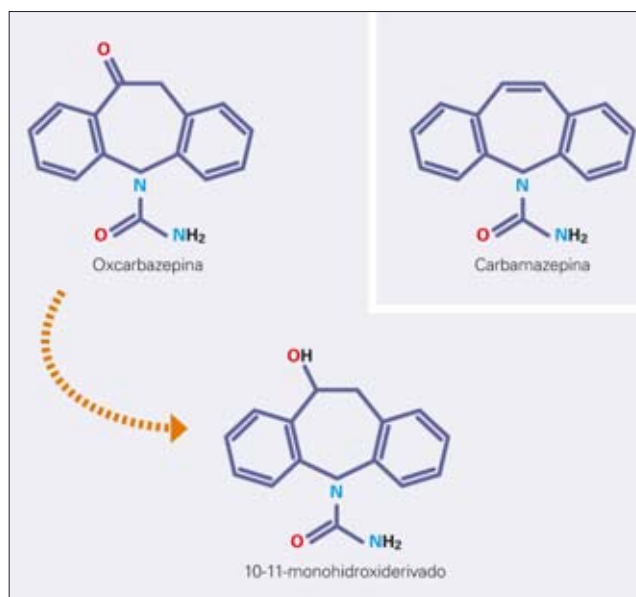
Como se ha indicado previamente, la actividad farmacoterapéutica de la OXC se ejerce primariamente a través de su metabolito activo MHD. El mecanismo exacto de la acción antiepiléptica de la OXC y el MHD, como el de los otros FAE, no se conoce con precisión. Los estudios electrofisiológicos *in vitro* y los estudios en modelos animales permiten deducir que su acción se basa fundamentalmente en la interferencia con las corrientes iónicas transmembrana de sodio, calcio y potasio, además de modificar, como resultado de esta alteración de las corrientes iónicas, la liberación o el efecto de algunos neurotransmisores centrales [3,17-21]. Así, la OXC produciría estabilización del potencial de membrana neuronal, inhibición de las descargas repetitivas y disminución de la propagación de los potenciales de acción en su recorrido por las ramificaciones de la neurona, además de disminuir la transmisión de los impulsos a otras unidades neuronales a través de las uniones sinápticas.

La OXC y el MHD, en concentraciones terapéuticamente activas e incluso inferiores, reducen las descargas repetitivas de neuronas en cultivo, por un mecanismo relacionado con el bloqueo de canales de sodio dependientes del voltaje [18]. Este bloqueo dependiente del voltaje es más eficaz cuando se producen salvas de potenciales de acción con alta frecuencia de descarga, y se produce en dosis de OXC 15-30 veces inferiores a las que producen sedación o ataxia.

El MHD, además, bloquea canales neuronales de calcio dependientes del voltaje, y provoca una disminución, cuya cuantía depende de la dosis, de las corrientes de calcio inducidas por la despolarización neuronal, y así puede causar una reducción en la producción de potenciales de acción o en la liberación de aminoácidos excitadores tipo glutamato. Ya que esta acción no se modifica en presencia de bloqueadores selectivos de canales de calcio tipo L, como nifedipino, y que la  $\omega$ -conotoxina inhibe completamente esta transmisión, se sugiere que los canales de calcio implicados son de tipo N y/o P y/o R [17,20,22].

Finalmente, se ha comprobado que, como la CBZ, el MHD antagoniza la producción de descargas de potenciales de acción en salvas sincronizadas inducidas por penicilina en cortes de hipocampo. Estas descargas en salvas se facilitan cuando se bloquea la conductancia al potasio, y tanto la CBZ como el MHD actúan en sentido contrario, ya que incrementan la conductancia al potasio [18].

En la tabla I se muestran los modelos experimentales en los que es eficaz la OXC [3,18,19], y la estimación inicial de su potencial aplicación clínica deducida de la respuesta en los modelos experimentales estudiados. Este patrón de respuesta es muy similar al que se observa con la CBZ, por lo que, al presentar la OXC una estructura química y unos efectos *in vitro* tan similares a los de la CBZ, podría pensarse que se trata de dos moléculas que poseen el mismo mecanismo de acción. No obstante, existen algunas diferencias entre los efectos de la OXC y la CBZ, que se resumen de modo esquemático en la tabla II [18, 19,21,22]. Además, la información de documentos reguladores de la Food and Drug Administration (FDA) señala que los datos experimentales disponibles indican que la OXC y el MHD presentarían menor riesgo de incrementar la aparición de complejos punta-onda que la CBZ o la fenitoína, lo que sugiere acciones farmacológicas diferentes de la OXC y la CBZ [15,23]. Finalmente, los resultados de estudios en los que se ha asociado la OXC y la CBZ hacen sugerir a los autores que, dado el incremento en la eficacia que se detecta tras la asociación de estos



**Figura 1.** Carbamazepina, oxcarbazepina y su metabolito 10-11-monohidroxiderivado (MHD).

**Tabla I.** Perfil anticonvulsionante de oxcarbazepina (OXC) y su metabolito activo 10-11-monohidroxiderivado (MHD) en modelos animales experimentales.

Modelo experimental	Tipo de epilepsia para las que el modelo experimental identifica agentes activos	Eficacia de OXC/MHD
Electrochoque máximo	Convulsiones generalizadas tonicoclónicas Convulsiones parciales secundariamente generalizadas	Elevada
Pentilentetrazol subcutáneo	Crisis de ausencia mioclónicas/generalizadas	Baja (sólo eficaz en dosis altas)
Kindling eléctrico/convulsiones focales	Crisis parciales	Elevada
Foco crónico con aluminio en monos	Crisis parciales Crisis postraumáticas	Elevada

dos FAE, también desde el punto de vista de la respuesta terapéutica la OXC y la CBZ presentan diferentes mecanismos de acción [24].

Como se refleja en la ficha técnica española de Trileptal® [5], parece que experimentalmente no se presenta pérdida de eficacia (es decir, aparición de tolerancia) al efecto anticonvulsionante de la OXC en el test de electrochoque máximo (MES, del inglés, *maximal electroshock seizure*) en tratamientos de hasta cuatro semanas, según se deduce de estudios realizados en ratones y en ratas. Este efecto mantenido se refrenda en los ensayos clínicos y en los estudios de seguimiento de pacientes.

### EFICACIA

La OXC (Trileptal) está autorizada en España para su utilización en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tonicoclónicas, y puede utilizarse en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.

**Tabla II.** Semejanzas y diferencias en los efectos de oxcarbazepina (OXC) y carbamazepina (CBZ) en modelos experimentales, que pueden asociarse con sus acciones antiexcitadoras.

	CBZ	OXC
Bloqueo de canales de sodio dependientes del voltaje	Sí	Sí
Incremento en la conductancia al potasio	Sí	Sí
Disminución de la liberación de glutamato	Sí (débil)	Sí (débil)
Aumento de la serotonina en sinapsis	Sí	No demostrado
Bloqueo de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) M <sub>1</sub> y colinérgicos	Sí	No demostrado
Bloqueo de canales de calcio dependientes del voltaje	Tipo L	Tipo N/P/R

Las indicaciones de la OXC se basan en los datos de su eficacia clínica, obtenidos de ensayos clínicos diseñados y ejecutados según las normas y protocolos internacionalmente estandarizados para la aceptación de nuevos medicamentos en el tratamiento de la epilepsia [1,2,16,25]. Estas normas indican que el proceso debe ser el siguiente:

- Inicialmente los nuevos FAE deben demostrar su eficacia como tratamiento adyuvante en estudios doble ciego frente a placebo, de 8 a 12 semanas de duración, donde el nuevo FAE (OXC en este caso) o placebo se añaden a la medicación preexistente, en pacientes resistentes a ésta. Si el nuevo medicamento demuestra su superioridad frente al placebo, en términos de número de pacientes en los que las crisis se reducen más del 50% o de disminución de la frecuencia de crisis respecto a la situación basal, las agencias reguladoras suelen aceptar estos estudios como prueba de su eficacia. En esta fase, también pueden realizarse estudios de equivalencia frente a FAE conocidos, en dosis terapéuticas, pero no se acepta que estos últimos estudios sustituyan como prueba de eficacia a los anteriores.
- Los nuevos FAE pueden evaluarse después en estudios aleatorizados en monoterapia frente a controles activos, donde se utilizan en el grupo control otros FAE de eficacia conocida administrados en dosis en el rango terapéutico bajo; en estos estudios, que por lo general se llevan a cabo en pacientes de reciente diagnóstico sin tratamiento previo, el nuevo medicamento debe mostrar su superioridad, y no solamente su equivalencia. A veces los estudios de este tipo se desvían ligeramente de esta estructura estándar, y el medicamento comparador, el control activo, se utiliza en dosis mayores que las del rango terapéutico bajo, con lo que se modifica así el criterio de eficacia.
- Finalmente, pueden quedar sometidos a estudios de conversión a monoterapia, en los que los pacientes suspenden su medicación actual y reciben de manera aleatoria o bien una dosis alta o bien una dosis baja del nuevo FAE en estudio. En ocasiones también se modifica el diseño de estos estudios, y se toma como fármaco comparador una dosis baja de otro FAE estándar.

Es muy importante conocer bien cómo se desarrolla la investigación de los nuevos FAE de acuerdo con los requisitos normativos que establecen las agencias reguladoras, y qué estudios se llevan a cabo después que aporten información más útil para la práctica asistencial que los que establecen dichas agencias. La re-

flexión y la guía recientes del grupo NICE (National Institute for Clinical Excellence) británico, referidas a los nuevos FAE, son clarificadoras en este sentido [26].

**Eficacia de la OXC como adyuvante en la epilepsia resistente a otros tratamientos**

Se han publicado dos estudios comparativos de OXC frente a placebo como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento con otros FAE, correspondientes al diseño estándar comentado antes [24,27], y otro estudio en el que la OXC se compara con la CBZ en las mismas condiciones [28]. Además, se ha considerado un cuarto estudio, comparativo frente a placebo, valorado en extenso en una revisión del grupo Cochrane [29]. En la tabla III se expone un resumen esquemático de estos estudios.

**OXC frente a CBZ**

Houtkooper et al llevaron a cabo un pequeño estudio doble ciego, aleatorizado para la secuencia de tratamiento y cruzado, comparativo de OXC frente a CBZ, en 48 pacientes hospitalizados [28]. Este diseño, como se ha comentado antes, no corresponde al estandarizado por las agencias reguladoras para evaluar la eficacia de un nuevo FAE. Durante dos meses de período basal los sujetos recibieron de dos a cuatro FAE, a pesar de lo cual presentaban al menos dos crisis semanales. Tras ajustar lentamente la dosis de los fármacos en estudio (OXC: 900-3.600 mg/día; CBZ: 500-2.000 mg/día), se mantuvieron estas dosis durante un período de 12 semanas de evaluación y seguimiento. Al finalizar este tiempo, los pacientes se pasaron a la medicación alternativa, y tras un proceso similar de ajuste de dosis se les siguió y evaluó durante otro período de 12 semanas. El criterio primario de evaluación fue la frecuencia y gravedad de las crisis durante el tratamiento con uno u otro fármaco. La OXC se asoció a un 9% de reducción (no significativa) del número total de crisis, con una reducción significativa de crisis tónico-clónicas (20%) y tónicas (31%) durante el período de tratamiento. Los acontecimientos adversos fueron en conjunto similares. En dos pacientes que presentaban *rash* durante el tratamiento con CBZ, éste desapareció durante el tratamiento con OXC, y reapareció al readministrar CBZ. Cinco pacientes, todos ellos en el grupo de OXC, mostraron un aumento de la concentración psíquica y lucidez durante el tratamiento con OXC. La administración de OXC se asoció con una ligera disminución del sodio sérico (135 mEq/L frente a 138 mEq/L con CBZ).

**OXC frente a placebo**

El diseño de estos estudios sí se corresponde con el protocolo establecido por las agencias reguladoras expuesto antes. Se trata de tres estudios, dos publicados y otro expuesto en una revisión del grupo Cochrane, en los que se compara OXC con placebo en ensayos paralelos, aleatorizados y enmascarados a doble ciego [24,27,29]. En los tres estudios los sujetos presentaban crisis parciales refractarias al tratamiento con otros FAE, y se estableció como criterio de inclusión un mínimo de cuatro a ocho crisis durante las ocho semanas previas de valoración de los pacientes en tratamiento estable. La mediana de crisis en el período basal fue de 9 a 13 en los distintos estudios. El total de pacientes evaluados en los tres ensayos fue de 1.653, de los cuales 137 fueron niños menores de 12 años [27], y aproximadamente un 50% de cada sexo. Tras la inclusión de los pacientes, éstos recibían de manera aleatoria, además del FAE previo, pla-

**Tabla III.** Ensayos clínicos comparativos de oxcarbazepina (OXC) como adyuvante en politerapia en epilepsia parcial resistente a otros tratamientos.

Primer autor (año)	Pacientes (edad en años)	Situación basal	Diseño del estudio	Tratamiento, en mg/día (duración)	Variable primaria de eficacia	Resultado
Houtkooper (1987) [28]	48 adolescentes y adultos (15-60)	Epilepsia refractaria 2-4 FAE previos (PB, PHT, DZP, ESM, VPA)	OXC frente a CBZ Aleatorizado Doble ciego Cruzado	OXC hasta 3.600 CBZ hasta 2.000 Otros FAE (12 semanas)	↓ Frecuencia de crisis	Sin diferencias significativas
Halasz (1998) (Castillo, 2000) [29]	694 adultos	Crisis parciales refractarias a otros FAE	OXC frente a PL Paralelo Aleatorizado Doble ciego	OXC 600 OXC 1.200 OXC 2.400 PL (24 semanas)	% de pacientes con ≥ 50% de reducción de crisis ( <i>odds ratio</i> frente a PL)	OXC 600: 2,41 <sup>a</sup> OXC 1.200: 4,2 <sup>a</sup> OXC 2.400: 5,6 <sup>a</sup>
Glauser (2000) [27]	267 niños y adolescentes (2-17)	Crisis parciales refractarias a otros FAE (al menos ocho crisis en ocho semanas)	OXC frente a PL Paralelo Aleatorizado Doble ciego	OXC 30-46/kg PL (16 semanas)	↓ Frecuencia de las crisis frente a la situación basal	OXC: 35% <sup>b</sup> PL: 9%
Barcs (2000) [24]	692 adolescentes y adultos (15-65)	Crisis parciales refractarias a otros FAE (al menos 4 crisis en 8 semanas)	OXC frente a PL Paralelo Aleatorizado Doble ciego	OXC 600 OXC 1.200 OXC 2.400 PL (24 semanas)	↓ Frecuencia de las crisis frente a la situación basal	OXC 600: 26% <sup>c</sup> OXC 1.200: 40% <sup>c</sup> OXC 2.400: 50% <sup>c</sup> PL: 8%

FAE: fármaco antiepiléptico; OXC: oxcarbazepina; CBZ: carbamazepina; DZP: diazepam; ESM: etosuximida; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; LTG: lamotrigina; PL: placebo; VPA: valproato. ↓: disminución. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  (frente a placebo).

cebo o una pauta de dosificación prefijada de OXC (600, 1.200 o 2.400 mg/día) [24,29] o ajustada por el peso [27]. La dosificación de OXC se ajustaba en un período de dos semanas, tras el que se seguía a los sujetos durante un período de estudio de 16-24 semanas. Los criterios primarios de valoración fueron la disminución de la frecuencia de crisis respecto a la situación basal [24,27] o el porcentaje de pacientes con disminución de al menos un 50% en el número de crisis, respecto a la basal, cuantificado en forma de *odds ratio* frente a placebo [29].

En los tres estudios se detectó que la OXC era más eficaz que placebo, con diferencias estadísticamente significativas, clínicamente relevantes y dependientes de la dosis. El estudio realizado por el grupo de Halasz muestra una eficacia en el número de pacientes en los que se reduce el 50% de las crisis, que resulta 2,4 veces mayor que placebo para la dosis inferior de OXC (600 mg/día), y que aumenta con dosis superiores hasta 4,2 (OXC: 1.200 mg/día) y 5,6 veces con la dosis superior evaluada (OXC: 2.400 mg/día) [29]. La medida de esta misma variable en los otros dos estudios, considerada como variable secundaria, presenta también diferencias frente a placebo relevantes y significativas, y de magnitud similar a la del estudio anterior, y también dependientes de la dosis: un 41% frente a un 22% en el estudio de Glauser et al, y un 27% (OXC: 600 mg/día), un 41% (OXC: 1.200 mg/día) y un 50% (OXC: 2.400 mg/día), frente al 13% con placebo, en el estudio de Barcs et al [24,27]. En estos dos últimos estudios se demostró que la disminución de la frecuencia de crisis respecto a la situación basal (la variable primaria de estos ensayos) fue muy superior con OXC que con placebo: un 26% (OXC: 600 mg/día), un 40% (OXC: 1.200 mg/día) y un 50% (OXC: 2.400 mg/día) frente al 8% con placebo en el estudio de Barcs et al, y un 35% con OXC (30-46 mg/kg/día) frente al 9% con placebo en el de Glauser et al (Tabla III). Los pacientes que se encontraron libres de crisis fueron cinco en el grupo de OXC frente a uno en el grupo placebo en el estudio de Glauser et al, y un 3% (OXC: 600 mg/día), un 10% (OXC: 1.200 mg/día) y un 22% (OXC: 2.400 mg/día), frente al 0,6% con placebo, en el estudio de Barcs et al [24,27].

Este aumento en la eficacia de OXC dependiente de la dosis se acompaña, como es de esperar, de un aumento también dependiente de la dosis de los acontecimientos adversos asociados a la prescripción. El número de pacientes que tuvo que suspender la medicación por presentar acontecimientos adversos fue, en relación con placebo, de 0,76-1,3 veces para OXC 600 mg/día, de 2,1-4,3 veces para OXC 1.200 mg/día, y de 6,1-7,7 veces para OXC 2.400 mg/día en los estudios de los equipos liderados por Halasz y Barcs, respectivamente [24,29]. No obstante, estos datos tienen que interpretarse con precaución, ya que más del 80% de los pacientes que suspendió el tratamiento por presentar acontecimientos adversos estaba recibiendo CBZ al mismo tiempo que OXC [24].

#### **Eficacia de la OXC en estudios aleatorizados en monoterapia con controles activos**

Se han publicado cuatro estudios aleatorizados que evalúan la eficacia en monoterapia de la OXC frente a controles activos, en pacientes sin tratamiento previo, que se resumen de modo esquematizado en la tabla IV [30-33]. El diseño de estos estudios es relativamente similar: a pacientes adolescentes y adultos (excepto en el estudio de Guerreiro et al, que incluye también niños [33]), que presentaban crisis de reciente diagnóstico (excepto en el estudio de Bill et al [30]) sin tratamiento previo, se administró OXC en un diseño doble ciego, paralelo, controlado con otro tratamiento activo: CBZ [32], fenitoína [30,33] o valproato [31], en dosis en el rango habitual, ajustada durante cuatro a ocho semanas en función de la respuesta y tolerabilidad de los pacientes. La dosis final de OXC fue de 300-2.400 mg/día en los estudios en adolescentes y adultos, y de 300-1.350 mg/día en el estudio realizado en niños y adolescentes. En todos estos ensayos, los pacientes están diagnosticados de epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, o –excepto en el estudio de Dam et al [32]– de crisis generalizadas. Tras el ajuste de dosis, los pacientes entran en un período de 48 semanas de evaluación, durante el cual se registra el cambio en la frecuencia de crisis, el porcentaje de pacientes que queda libre de crisis, y la tolerabilidad del



**Tabla IV.** Ensayos clínicos comparativos de oxcarbazepina (OXC) en estudios aleatorizados en monoterapia con controles activos en pacientes sin tratamiento previo.

Primer autor (año)	Pacientes (edad en años)	Situación basal	Diseño del estudio	Tratamiento, en mg/día (duración)	Variable primaria de eficacia	Resultado
Dam (1989) [32]	235 adolescentes y adultos (14-63)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria, de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo	OXC frente a CBZ Aleatorizado Doble ciego Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 4 a 8 semanas OXC: 300-1.800 CBZ: 300-1.400 (48 semanas)	% de pacientes con reducción de crisis > 50%  % de pacientes sin crisis	80% en ambos grupos  OXC: 52% CBZ: 60%
Bill (1997) [30]	287 adolescentes y adultos (15-91)	Crisis parciales o generalizadas, sin tratamiento previo	OXC frente a PHT Aleatorizado Doble ciego Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 8 semanas OXC: 450-2.400 PHT: 150-800 (48 semanas)	% de pacientes sin crisis	OXC: 59% PHT: 58%
Christe (1997) [31]	249 adolescentes y adultos (15-65)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria, o generalizadas, de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo	OXC frente a VPA Aleatorizado Doble ciego Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 8 semanas OXC: 600-2.400 VPA: 600-2.700 (48 semanas)	% de pacientes sin crisis	OXC: 57% VPA: 54%
Guerreiro (1997) [33]	193 niños y adolescentes (5-17)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria, o generalizadas, de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo	OXC frente a PHT Aleatorizado Doble ciego Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 8 semanas OXC: 300-1.350 PHT: 100-400 (48 semanas)	% de pacientes sin crisis	OXC: 61% PHT: 60%

FAE: fármaco antiepileptico; OXC: oxcarbazepina; CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; VPA: valproato.

tratamiento. En ninguno de estos estudios se detectan diferencias estadísticamente significativas entre la OXC y el FAE utilizado como control, lo que apoya la idea de que la OXC presenta una eficacia similar a la de otros FAE clásicos de referencia. El porcentaje de pacientes de estas características que quedan libres de crisis durante el período de tratamiento con OXC es muy similar en los distintos ensayos realizados con este diseño, en un rango que varía entre el 52% y el 61%.

En el estudio escandinavo se incluyeron 190 pacientes en el análisis de tolerabilidad: 13 pacientes del grupo de OXC y 25 del grupo de CBZ presentaron efectos adversos graves que condujeron al abandono del estudio [32]. Los acontecimientos adversos en el grupo de OXC fueron significativamente menores que en el grupo de CBZ, y la media de efectos adversos por paciente fue menor con OXC (2,8) que con CBZ (3,5) [32]. También en el estudio realizado en adolescentes y adultos por Bill et al el número de abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos fue significativamente menor en el grupo de OXC que en el del FAE de referencia, y el número de acontecimientos adversos fue menor con OXC [30]. En el ensayo comparativo con valproato, la tolerabilidad de OXC fue similar a la del control [31]. En el ensayo realizado en niños y adolescentes, los autores concluyen que la OXC en estos pacientes presenta ventajas significativas en términos de tolerabilidad y continuidad en el tratamiento; todos los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en el grupo de fenitoína, sobre todo mareos, hipertrofia gingival, nerviosismo, ataxia, hipertricosis y vómitos [33].

**Estudios de conversión a monoterapia con OXC en la epilepsia resistente a otros tratamientos**

El diseño estándar de estos ensayos, como se ha comentado antes, se basa en que los pacientes no controlados con FAE previos suspenden su medicación actual y reciben de manera aleatoria o bien una dosis alta o bien una dosis baja de OXC. El grupo liderado por Beydoun y Sachdeo ha publicado dos ensayos

con estas características [34,35], y se ha publicado otro más con un diseño modificado en el que el control no es una dosis baja de OXC, sino una dosis media-baja de CBZ [36]. En la tabla V se comentan esquemáticamente estos estudios.

Reinikanen et al llevaron a cabo un estudio doble ciego que comparaba OXC frente a CBZ en monoterapia en 40 pacientes epilépticos ambulatorios con síndromes epilépticos diversos, que estaban siendo tratados con fenitoína y presentaban un pobre control de las crisis o efectos adversos no deseables [36]. La fenitoína se retiró tras el ajuste de dosis de OXC (600-900 mg/día) o CBZ (400-800 mg/día) basada en la respuesta clínica, y se comparó la frecuencia media de las crisis durante 48-50 semanas de seguimiento. Los autores no encontraron diferencias significativas en la frecuencia media de las crisis entre ambos grupos (1,6 en el grupo de OXC; 1,5 en el grupo de CBZ), y tanto la OXC como la CBZ indujeron una reducción de las crisis respecto al tratamiento previo con fenitoína. Se trata de un estudio de baja relevancia, con un diseño atípico de conversión a monoterapia, en el que no se compara una dosis alta del fármaco en estudio frente a una dosis baja del control, y en el que la dosis de OXC y los niveles séricos de MHD de los pacientes tratados fueron relativamente bajos.

En cambio, los dos estudios publicados por el grupo de Sachdeo y Beydoun sí que presentan un diseño estándar y similar. En ambos se incluyen pacientes adolescentes y adultos, a los que se había tratado con CBZ en el estudio de Sachdeo et al, mientras que en el otro los pacientes habían recibido diversos FAE clásicos, incluida CBZ [34,35]. Los pacientes presentaban crisis parciales, simples o complejas, con o sin generalización secundaria, con una frecuencia de crisis de 2 a 40 en cada uno de los dos períodos de 28 días previos a la introducción de OXC. La variable primaria de evaluación fue el porcentaje de pacientes que presentó alguno de los cuatro criterios de retirada preestablecidos [34], o el tiempo que transcurrió hasta que se presentó dicho criterio [35]; estos criterios fueron los siguientes:

**Tabla V.** Ensayos clínicos de conversión a monoterapia con oxcarbazepina (OXC), con controles activos en dosis bajas, en pacientes con crisis parciales refractarias al tratamiento previo con otros fármacos antiepilépticos.

Primer autor (año)	Pacientes (edad en años)	Situación basal	Diseño del estudio	Tratamiento, en mg/día (duración)	Variable primaria de eficacia	Resultado
Reinikainen (1987) [36]	40 adultos (18-76)	Control inadecuado de las crisis epilépticas con PHT o pacientes con intolerancia a PHT	OXC frente a CBZ Aleatorizado; DC Paralelo Monoterapia	OXC: 600-900 CBZ: 400-800 (48 semanas)	Frecuencia media de las crisis	OXC: 1,6 CBZ: 1,5
Beydoun (2000) [34]	87 adolescentes y adultos (11-66)	Crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria, resistentes al tratamiento previo con FAE clásicos	OXC dosis altas frente a OXC dosis bajas Aleatorizado; DC Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 2 semanas OXC: 2.400 OXC: 300 (18 semanas)	% de pacientes que cumplen criterios de retirada del estudio por falta de eficacia	OXC 2.400: 41,2% <sup>a</sup> OXC 300: 93,3%
Sachdeo (2001) [35]	143 adolescentes y adultos; 96 entran en el estudio DC (12-65)	Crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria, resistentes al tratamiento previo con CBZ	OXC dosis altas frente a OXC dosis bajas Aleatorizado; DC Paralelo Monoterapia	Ajuste de dosis: 6 semanas OXC: 2.400 OXC: 300 (18 semanas)	Tiempo hasta que cumplen criterios de retirada del estudio por falta de eficacia	Mediana del tiempo hasta retirada (días): OXC 2.400: 68 <sup>a</sup> OXC 300: 28

FAE: fármaco antiepiléptico; OXC: oxcarbazepina; CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; DC: doble ciego. <sup>a</sup>  $p < 0,001$  frente a OXC en dosis bajas.

- Incremento de dos veces de la frecuencia de crisis parciales en cualquier período de 28 días, respecto a la frecuencia basal.
- Incremento de dos veces de la frecuencia de crisis más alta presentada durante dos días consecutivos, respecto a la basal.
- Aparición de una única crisis generalizada si no se había presentado ninguna durante los seis meses previos a la aleatorización.
- Prolongación o empeoramiento inaceptables para el investigador de la frecuencia o duración de las crisis.

En ambos estudios se compara la eficacia para la variable primaria de OXC 2.400 mg/día frente a OXC 300 mg/día, si bien el procedimiento para conseguir estas pautas de tratamiento fue diferente: en el estudio de Beydoun et al estas pautas se alcanzan en una sola dosis (300 mg) o en dosis crecientes los días 1, 7 y 15 (2.400 mg/día), con reducción de los FAE previos durante seis semanas, mientras que en el estudio de Sachdeo et al se administran dosis crecientes de OXC, con incrementos semanales durante cuatro semanas hasta alcanzar una dosis final de OXC de 2.400 mg/día, y después los pacientes se aleatorizan para continuar con esta dosis (grupo 1) o para reducirla hasta 300 mg/día con descensos graduales durante 42 días (grupo 2) [34,35].

En ambos estudios se concluye un beneficio relevante y estadísticamente significativo a favor de la dosis de OXC de 2.400 mg/día frente a la dosis de 300 mg/día. Los resultados del estudio de Beydoun et al muestran una reducción relevante y estadísticamente significativa en el número de pacientes que cumplen criterios de retirada en el grupo de dosis altas de OXC (41%), frente al grupo tratado con dosis bajas (93,%) ( $p < 0,0001$ ) [34]. Estos datos de frecuencia de pacientes que cumplen criterios de retirada son de un orden de magnitud similar a los obtenidos en el estudio de Sachdeo et al: el 65% en el grupo de dosis alta, frente al 100% en el grupo de dosis baja [35]. Respecto a la variable primaria de este último estudio, el tiempo hasta la presencia de un criterio de retirada, presentó una mediana de 68 días para el grupo de dosis alta de OXC y de 28 días para el grupo de dosis baja. La comparación de dichos tiempos, analizados mediante la prueba *log-rank* y de Kaplan-Meier, mostró que las di-

ferencias entre ambos grupos fueron relevantes y altamente significativas ( $p = 0,0001$ ) [35].

#### *Estudios en monoterapia frente a placebo*

Además de los estudios anteriores, en los que se evalúa la eficacia en monoterapia de OXC frente a controles activos, y diseñados de acuerdo con criterios aceptados para evaluar la eficacia de los nuevos FAE, se han publicado otros dos ensayos, con diseño menos habitual, en los que se compara la eficacia de OXC frente a placebo en pacientes con crisis parciales. Estos ensayos son más complejos en su diseño, ya que éticamente es poco aceptable asignar a un grupo de pacientes con epilepsia el tratamiento con placebo, lo que obliga a establecer un criterio rígido de retirada del estudio para evitar que los pacientes aleatorizados al grupo de placebo sufran crisis innecesarias, y la duración del estudio debe ser corta, lo que obliga a un ajuste de dosis muy rápido. No obstante, y como aspecto positivo, los resultados de estos ensayos pueden permitir evaluar el efecto neto antiepiléptico atribuible al medicamento en estudio.

En el primero de estos ensayos, Schachtter et al estudiaron 102 pacientes prequirúrgicos de 11 a 65 años de edad, hospitalizados en 10 centros de epilepsia en Estados Unidos, que suspendieron el tratamiento previo con FAE [37]. Los pacientes debían haber completado un programa de estudio previo para ser candidatos a tratamiento quirúrgico por sufrir crisis parciales refractarias al tratamiento farmacológico. Además, debían haber presentado 2-10 crisis parciales en las 48 horas previas a la aleatorización, e incluir al menos una crisis parcial compleja y no más de dos crisis parciales con generalización secundaria, y no estar recibiendo tratamiento con FAE (excepto lorazepam) en las 48 horas previas a la aleatorización. A los pacientes se les asignó, en un diseño doble ciego, el tratamiento con OXC. El grupo de OXC recibió 1.500 mg el día 1 (600 mg inicialmente, y 900 mg 12 horas después), y 2.400 mg en dos tomas en los días 2 a 10. La dosis podía reducirse hasta 1.200 mg/día si el paciente no la toleraba. El estudio finalizaba tras cumplirse 10 días de tratamiento, o si el paciente presentaba cuatro crisis parciales, o dos crisis generalizadas, o estatus epiléptico. La variable primaria de eficacia fue el tiempo hasta cumplir uno de los cri-

terios de retirada del ensayo, y mostró una diferencia estadísticamente significativa favorable a la OXC. El porcentaje de pacientes que presentó un criterio de retirada fue del 47% en el grupo de OXC, y del 84% en el grupo de placebo ( $p < 0,0001$ ). El 75% de pacientes tratados con OXC y el 25% del grupo placebo presentaron acontecimientos adversos. Tres pacientes del grupo de OXC se retiraron prematuramente del estudio, dos de ellos por un acontecimiento adverso: uno por *rash* transitorio, otro por psicosis postictal; dos pacientes del grupo placebo también se retiraron prematuramente, pero ninguno por acontecimientos adversos [37].

El segundo estudio en monoterapia doble ciego, controlado con placebo, se llevó a cabo en 67 pacientes previamente no tratados, de 8 a 69 años de edad, con crisis parciales de reciente comienzo del tipo simple, complejo o con generalización secundaria. Los datos sólo se han publicado en forma de *abstract* en un congreso, por lo que su valor es limitado [38]. Los pacientes recibieron de manera aleatoria placebo u OXC, que se iniciaba en dosis de 300 mg dos veces al día, se ajustaba hasta 1.200 mg/día en seis días, y se mantenía durante 84 días más. La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la primera crisis, que presentó una mediana de 12 días en el grupo de OXC, significativamente superior a la mediana de tres días del grupo tratado con placebo.

#### Estudios observacionales

A diferencia de los ensayos clínicos, cuyo objetivo es la valoración de la eficacia o de la seguridad en condiciones experimentales, con un control riguroso de las variables y condiciones del experimento, el objetivo de los estudios observacionales es evaluar la efectividad de una intervención terapéutica, entendida ésta como su efecto en condiciones de uso habitual autorizadas por la agencia reguladora nacional correspondiente, sin estar condicionado este uso por un diseño experimental estricto.

Tras la aprobación de la OXC en Dinamarca, Friis et al publicaron en 1993 los datos retrospectivos recogidos durante un período de nueve años de 947 pacientes ambulatorios epilépticos tratados con OXC [39]. Los pacientes incluidos presentaban un rango de edad de 2-90 años, con 67 pacientes menores de 15 años y 99 mayores de 64 años, y en el 75% de los casos estaban diagnosticados de crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria. En el 63% de los casos la OXC se administró en monoterapia, fue de primera elección en el 7%, y reemplazó a otros FAE en el 83% de los pacientes. La dosis media de mantenimiento utilizada fue de 30 mg/kg en niños (rango: 7-87 mg/kg), y las dosis fueron mayores en pautas en politerapia; en adultos, la dosis media diaria de mantenimiento fue de 18 mg/kg (rango: 4-61 mg/kg), y también resultó mayor en tratamientos en politerapia, aunque en este caso la dosis fue inferior a la utilizada en ensayos clínicos. La duración media del tratamiento registrada en pautas en monoterapia fue de 22,5 meses, y de 24 meses en politerapia. Se registró la frecuencia de crisis durante el tratamiento con OXC, y se comparó con un período de tres meses previo a la introducción de OXC: para los distintos tipos de crisis, la frecuencia no cambió en el 51-66% de los casos, disminuyó en el 32-48%, y se incrementó en el 1-10%. Se notificaron acontecimientos adversos en el 33% de los pacientes tratados, que motivaron la retirada del medicamento en el 18% de todos los pacientes en tratamiento, y que sobre todo fueron mareos (6%), sedación (6%), fatiga (6%) y *rash* (6%). Se detectó hiponatremia en un 23% de 350 pacientes en los que

se dispuso de datos de sodio plasmático, y fue motivo de supresión del tratamiento en cuatro pacientes. Los autores concluyen que la OXC es un FAE efectivo, con un perfil de tolerabilidad favorable [39].

Van Parys y Meinardi comunicaron en 1994 los datos de 260 pacientes epilépticos ingresados o ambulatorios, tratados con OXC en un centro de epilepsia holandés, que habían recibido previamente CBZ (excepto tres) sin alcanzar una respuesta adecuada [40]. La duración media del tratamiento con OXC en los casos estudiados fue de 43 meses. La frecuencia de las crisis durante el tratamiento con OXC, en relación con la frecuencia recogida durante los tres meses previos a la instauración de este tratamiento, disminuyó en al menos un 50% en el 32% de los pacientes. El 8% de los pacientes quedó libre de crisis, frente al 2,7% que suspendió el tratamiento con OXC por empeoramiento de las crisis y el 28% que lo suspendió por eficacia insuficiente. Cuatro pacientes pudieron suspender definitivamente el tratamiento con FAE tras tres años de control total de las crisis con OXC. El 79% de los pacientes que habían experimentado acontecimientos adversos durante el tratamiento con CBZ mostró menos reacciones adversas cuando este tratamiento se sustituyó por OXC, si bien en un 31% de los pacientes se presentó hipersensibilidad cruzada con CBZ al cambiar a OXC [40].

En 1997 Gaily et al presentaron un estudio observacional realizado en Finlandia que recogía los datos de 53 niños epilépticos menores de 7 años tratados con OXC, a los que se les hizo un seguimiento durante un período medio de 13 meses [41]. 44 de ellos estaban diagnosticados de crisis parciales. En el 75% de los casos se trataba de epilepsia refractaria al tratamiento con otros FAE, incluida CBZ en 30 pacientes, y dos de ellos presentaban hipersensibilidad a CBZ. La dosis media diaria máxima de OXC administrada fue de 50 mg/kg (rango: 21-86 mg/kg). En el 27% de los niños con crisis parciales las crisis desaparecieron, y en el 36% la frecuencia de las crisis se redujo más de un 50%. Cinco de los nueve niños con crisis generalizadas mostraron reducción de las crisis. Se observaron acontecimientos adversos en el 32% de los niños, que motivó la reducción de la dosis o la supresión del tratamiento en 9 pacientes [41].

Tras la finalización de uno de los ensayos clínicos comentados anteriormente, en el que pacientes con crisis parciales refractarias al tratamiento con FAE clásicos recibían de manera aleatoria dosis altas o bajas de OXC en monoterapia [34], los pacientes pudieron participar en un estudio observacional de extensión cuyo objetivo era evaluar si la eficacia de la OXC se mantenía durante un período de seguimiento que se ampliaba otras 48 semanas, así como detectar los acontecimientos adversos en tratamientos a largo plazo. Los resultados de este estudio se han presentado tres años después de la publicación del ensayo clínico de partida, y en él han participado 76 de los 87 pacientes incluidos en el ensayo, de los que 55 completaron las 48 semanas de seguimiento [42]. A todos los pacientes se les asignó inicialmente una pauta de 2.400 mg/día de OXC administrada en dos dosis, que se individualizó sin superar los 3.000 mg/día, y se permitió la asociación de otros FAE a juicio del médico. La frecuencia mensual de crisis se redujo en relación con la que los pacientes presentaban antes de la entrada en el ensayo clínico precedente, con una mediana de reducción del 47% ( $p = 0,005$ ). Esta reducción fue del 75% en el 25% de los casos, y el 6,6% permaneció libre de crisis. Los pacientes con una reducción superior al 50% fueron más numerosos entre aquellos tratados en

monoterapia con OXC. Los autores concluyen que la eficacia de la OXC se mantiene en tratamientos prolongados con una buena tolerabilidad, ya que sólo el 13% de pacientes suspende el tratamiento con OXC por acontecimientos adversos. Éstos fueron similares a los registrados en los ensayos clínicos; los más frecuentes resultaron (monoterapia/politerapia): mareos (31%/35%), cefalea (14%/35%), fatiga (19%/29%), y diplopía (17%/26%). Cinco pacientes experimentaron acontecimientos adversos graves considerados posiblemente relacionados con OXC por los investigadores: tres presentaron exacerbación de la frecuencia de crisis, uno hiponatremia y otro psicosis [42].

En España se ha publicado recientemente un estudio observacional prospectivo efectuado en 324 pacientes epilépticos ambulatorios u hospitalizados, de 6 años de edad o más, con diagnóstico de epilepsia focal, con o sin generalización secundaria, tratados en monoterapia con OXC (estudio TRINOVA) [43]. 114 de estos pacientes no habían recibido anteriormente tratamiento con FAE, mientras que los 210 restantes habían recibido tratamiento en monoterapia que había sido ineficaz o había inducido efectos adversos intolerables, lo que motivó el cambio de medicación. La dosificación de OXC se realizó según la ficha técnica del producto; por lo general, los adultos recibían una dosis diaria de 900-1.200 mg, y los niños de 25-30 mg/kg. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 52 semanas, al final de las cuales se habían controlado totalmente las crisis en el 73,7% de los pacientes sin tratamiento previo, y en el 43,8% de los que sí habían recibido anteriormente tratamiento con otro FAE. Estos porcentajes de pacientes fueron aumentando progresivamente desde la semana 4 a la 52. También se incrementó progresivamente el porcentaje de pacientes denominados respondedores (con reducción de la frecuencia de crisis superior al 50%), que llegó a ser en la semana 52 del 83% en el grupo de pacientes con tratamiento previo. Se detectaron acontecimientos adversos en el 43% de pacientes; destacaron somnolencia (10,8%) y mareo o inestabilidad (8,3%). Los acontecimientos adversos fueron habitualmente transitorios o moderados, pero motivaron la supresión del tratamiento en 31 pacientes: seis por exantema, cuatro por somnolencia, tres por mioclonías o tics, tres por ansiedad, tres por mareos, dos por hiponatremia, dos por ataxia, dos por astenia, dos por parestesias, uno por cefalea, uno por diplopía, uno por náuseas y vómitos y uno por sequedad de mucosas. Los autores concluyen que el medicamento se mostró muy eficaz y bien tolerado en monoterapia en los pacientes de todas las edades, y sugieren que debe utilizarse como primera opción terapéutica o cuando se precise la sustitución de otros FAE previos [43].

## SEGURIDAD

Un suceso relevante que ha tenido lugar en los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos de OXC durante el desarrollo del producto ha sido que el perfil metabólico en el ratón, la rata y el perro no es similar al de los humanos. En animales, la principal molécula circulante tras la administración de OXC es esta misma molécula, mientras que en humanos apenas existe OXC circulante y es MHD el verdadero fármaco activo. Por este motivo el promotor ha realizado estudios toxicológicos específicos con MHD además de los realizados con OXC para evaluar este apartado, y los datos clínicamente relevantes son fundamentalmente los recogidos en los ensayos clínicos y estudios observacionales [15].

## Frecuencia y tipo de acontecimientos adversos asociados a la OXC

En los ensayos clínicos antes comentados, el número de pacientes en los que se ha detectado la aparición de acontecimientos adversos asociada al tratamiento con OXC presenta un amplio rango de frecuencias (26-82% en estudios en monoterapia, 32-91% en politerapia). Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes epilépticos tratados con OXC en los ensayos clínicos controlados, y que se presentan claramente en un mayor porcentaje de pacientes tratados con OXC que en los tratados con placebo (de dos a cuatro veces más con OXC) son: somnolencia, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga (que ocurren en más de un 10% de los pacientes), mareos, ataxia, temblor, trastornos de visión, dolor abdominal, estreñimiento y dispepsia (en más de un 4%) [5]. Según la ficha técnica, la combinación de litio y OXC puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad [5]. Dado el riesgo de mareos o somnolencia, puede alterarse la capacidad del individuo para conducir o manejar maquinaria peligrosa. En la tabla VI se indica el perfil de dichos acontecimientos adversos, como resumen de los resultados de los ensayos clínicos controlados y la información recogida en la ficha técnica del producto.

Por lo general, estos acontecimientos adversos son de carácter leve-moderado, como refleja el hecho de que en los ensayos clínicos antes comentados sólo un 23% de pacientes adultos y un 11% de niños abandonaron su participación en dichos estudios por la aparición de acontecimientos adversos; destacaron como causa los señalados en la tabla VII.

En los ensayos en los que el control no es placebo, sino otro FAE, la frecuencia de aparición de acontecimientos adversos fue de aproximadamente el 66% con OXC [30-32,34,36,37], el 86% con fenitoína [30] y el 88% con valproato [31], y la frecuencia con que estos acontecimientos adversos motivaron la suspensión del tratamiento fue inferior con OXC (2,5-14%) y valproato (10%) que con CBZ (26%) o fenitoína (13-18%).

Parece relevante establecer una comparación más detallada de seguridad entre la OXC y la CBZ. Los estudios publicados apoyan la idea de que la OXC es mejor tolerada que la CBZ en el tratamiento de la epilepsia, y los autores de distintas revisiones en las que se contempla este apartado coinciden de modo reiterativo en el mejor perfil de tolerabilidad y seguridad de la OXC [3,4,44,45]. El perfil de seguridad, especialmente en cuanto a reacciones idiosincrásicas o de riesgo vital, es más favorable para la OXC [44]. La ficha técnica de Trileptal no contiene la indicación de alerta de riesgo de anemia o agranulocitosis que se encuentra en la de los medicamentos que contienen CBZ. Por otra parte, parece que la ausencia del metabolito 10-11-epoxicarbamazepina en pacientes tratados con OXC contribuye notablemente a la mejor tolerabilidad de OXC frente a CBZ. El estudio escandinavo doble ciego comparativo entre ambos medicamentos en monoterapia en pacientes sin tratamiento previo indica que el 68% de los pacientes tratados con OXC notificó acontecimientos adversos, con una media de 2,8 acontecimientos adversos por paciente, significativamente menos que el 74% de los pacientes tratados con CBZ, con una media de 3,5 acontecimientos adversos por paciente [32]. El estudio observacional de van Parys y Meinardi muestra que de los 260 pacientes que habían experimentado acontecimientos adversos durante el tratamiento con CBZ, el 70% mejoró cuando se cambió a OXC, sin pérdida del control de las convulsiones [40]. En un estudio realizado en 20 pacientes con crisis parciales insuficientemente controladas



**Tabla VI.** Acontecimientos adversos en pacientes tratados con oxcarbazepina.

Aparato/sistema	Frecuencia de presentación			
	≥ 10%	1-10%	0,01-1%	≤ 0,01%
Cardiovascular				Bloqueo auriculoventricular, arritmia
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal	Aumento de enzimas hepáticas	Pancreatitis, aumento de lipasa, aumento de amilasa. Hepatitis
General	Fatiga	Astenia, edemas		
Metabolismo	Hiponatremia < 135 mEq/L	Hiponatremia < 125 mEq/L		Hiponatremia sintomática: crisis epilépticas, trastornos visuales, confusión, encefalopatía
Inmunidad				Hipersensibilidad
Musculoesquelético y conjuntivo				Lupus eritematoso sistémico
Piel y tejido subcutáneo		Exantema, acné, alopecia	Urticaria	Angioedema, Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Sangre/linfático			Leucopenia	Trombocitopenia
Sentidos	Diplopía	Visión borrosa, vértigo		
Sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, mareo	Ataxia, trastorno de la deambulación, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, apatía, depresión, labilidad afectiva, confusión, agitación	Trastornos del lenguaje	Mioclónia, crisis generalizadas

**Tabla VII.** Acontecimientos adversos asociados a oxcarbazepina que motivaron más frecuentemente el abandono del paciente en los ensayos clínicos en los que oxcarbazepina se administró como terapia asociada o en monoterapia.

	% de pacientes que abandonaron el estudio por acontecimientos adversos	
	Adultos	Niños
Mareos/vértigos	6,4	1,3
Diplopía	5,9	1,3
Ataxia	5,2	1,8
Vómitos	5,1	2,0
Náuseas	4,9	
Somnolencia	3,8	2,4
Cefalea	2,9	
Fatiga	2,1	1,1
Trastornos de visión	2,1	
Temblor	1,8	
Trastornos de la deambulación	1,7	
Rash	1,4	
Hiponatremia	1,0	
Nistagmo		1,1

con CBZ en monoterapia, el cambio a dosis consideradas equivalentes de OXC se asoció a una normalización significativa de los parámetros electroencefalográficos y de respuestas evocadas

auditivas troncoencefálicas; los autores concluyeron que los datos indican una reducción significativa de la neurotoxicidad cuando se realiza el cambio de CBZ a OXC [46].

Una revisión reciente sobre el impacto en la función cognitiva de los nuevos FAE concluye que la OXC no parece afectar a la función cognitiva en voluntarios sanos o en adultos con epilepsia de reciente diagnóstico, pero sus efectos cognitivos en niños y adolescentes no se han evaluado en estudios adecuadamente diseñados [47]. En la ficha técnica de Trileptal aprobada en Estados Unidos se explica, sin indicar la referencia, que en un ensayo clínico en el que se administra OXC en dosis fijas no modificables a pacientes en tratamiento previo con FAE, sin modificar tampoco las dosis de los otros FAE, el 7,1% de los pacientes tratados con OXC y el 4% de los tratados con placebo experimentaron un acontecimiento adverso cognitivo [48].

**Reacciones cutáneas de hipersensibilidad**

En todos los estudios se ha detectado una menor frecuencia de reacciones cutáneas de hipersensibilidad con OXC que con CBZ; existe sensibilización cruzada a la OXC en el 25-31% de pacientes con hipersensibilidad a la CBZ [28,49]. Aunque en algunos estudios la frecuencia de reacciones cutáneas de hipersensibilidad fue del 14% con OXC (frente al 25% con CBZ) [32], generalmente este tipo de acontecimientos adversos se presenta en los ensayos clínicos con una frecuencia del 2-5% de los pacientes tratados con OXC; este valor duplica el encontrado en los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica en niños y adultos durante el tratamiento con OXC, que pueden ser de riesgo vital, aunque los casos de evolución fatal han sido excepcionales. La mediana de tiempo de aparición de estos cuadros ha sido de 19 días, y pueden recurrir si se readministra el medicamento. La inciden-

cia de casos notificados excede el valor basal poblacional (0,5-6 casos por millón de personas/año) en 3-10 veces. Si un paciente en tratamiento con OXC presenta una reacción de hipersensibilidad cutánea, debe considerarse la supresión del tratamiento [50]. La CBZ es uno de los principales medicamentos que se han relacionado con la aparición del síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*); hasta lo que conocemos, sólo se ha publicado un caso de DRESS asociado al tratamiento con OXC [51].

### **Hiponatremia**

La OXC puede producir hiponatremia con una frecuencia y una intensidad que depende de la dosis. La hiponatremia se define habitualmente como una concentración sérica de sodio inferior a 135 mEq/L. Se han sugerido diferentes mecanismos por los que la OXC puede producir hiponatremia, como aumento de la liberación de hormona antidiurética o de sus efectos renales, o efectos tubulares independientes de la acción de la hormona antidiurética, aunque el más probable parece ser el incremento de la sensibilidad tubular al efecto de la hormona antidiurética [3,52, 53]. Habitualmente la disminución de sodio sérico ocurre durante los dos-tres primeros meses del tratamiento con OXC, y se mantiene posteriormente estable a lo largo del tratamiento [52]. La experiencia de los ensayos clínicos muestra que los niveles de sodio sérico vuelven a la normalidad cuando la dosis de OXC se reduce, o se suspende la medicación, o el paciente recibe tratamiento para normalizar la natremia [52].

En algunos ensayos clínicos la frecuencia de hiponatremia asociada a la toma de OXC ha sido elevada: Sachter et al detectaron niveles reducidos de sodio sérico en 11 de 51 pacientes con ajuste rápido de dosis de OXC [37]. La hiponatremia puede presentarse en alrededor del 20-24% de pacientes tratados con OXC en los ensayos clínicos con seguimiento de este parámetro [52,54].

En los ensayos clínicos controlados que han evaluado los efectos de la OXC, se ha observado hiponatremia con sodio inferior a 125 mEq/L en el 2,5% de los pacientes tratados con este medicamento [53]. La mayor parte de estos pacientes (79%) estaba recibiendo al mismo tiempo otros tratamientos que reducen la natremia, como diuréticos, antidepressivos o CBZ [44,53]. Sachdeo et al han revisado los casos de hiponatremia de una base de datos de seguridad de 2.026 pacientes tratados con OXC: la frecuencia de pacientes con hiponatremia menor de 125 mEq/L era del 3%, y variaba con la edad, de tal modo que no había casos registrados en menores de 6 años, la frecuencia entre los menores de 18 años era del 0,4%, y aumentaba al 3,8% entre los 18-64 años, y hasta el 7,3% entre los mayores de 64 años [54].

En algunas ocasiones la hiponatremia presenta manifestaciones clínicas asociadas, como crisis epilépticas, trastornos visuales, confusión o encefalopatía, que no deben confundirse con acontecimientos adversos neurotóxicos por OXC. Estos casos de hiponatremia sintomática son raros, probablemente debido a que, como se ha comentado antes, la disminución de sodio sérico es de evolución lenta y tiende a estabilizarse antes de los tres meses de tratamiento [52].

### **Sobredosis**

Se han descrito casos aislados de sobredosis, con ingesta de hasta más de 30 g, en los que los sujetos presentaron somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, hipercinesia, ataxia, nistagmo e hiponatremia [5,55]. Todos los pacientes se recuperaron con

tratamiento sintomático. Puede incrementarse la eliminación del fármaco por lavado gástrico e inactivación mediante carbón activado. A pesar de las elevadísimas cantidades del fármaco ingeridas, los niveles séricos de MHD no se incrementan de modo exagerado, probablemente debido a que la conversión de la OXC en MHD es un proceso metabólico con velocidad limitada; los niveles de OXC sí que pueden llegar a valores 10 veces superiores a los encontrados en pacientes que reciben dosis terapéuticas [55].

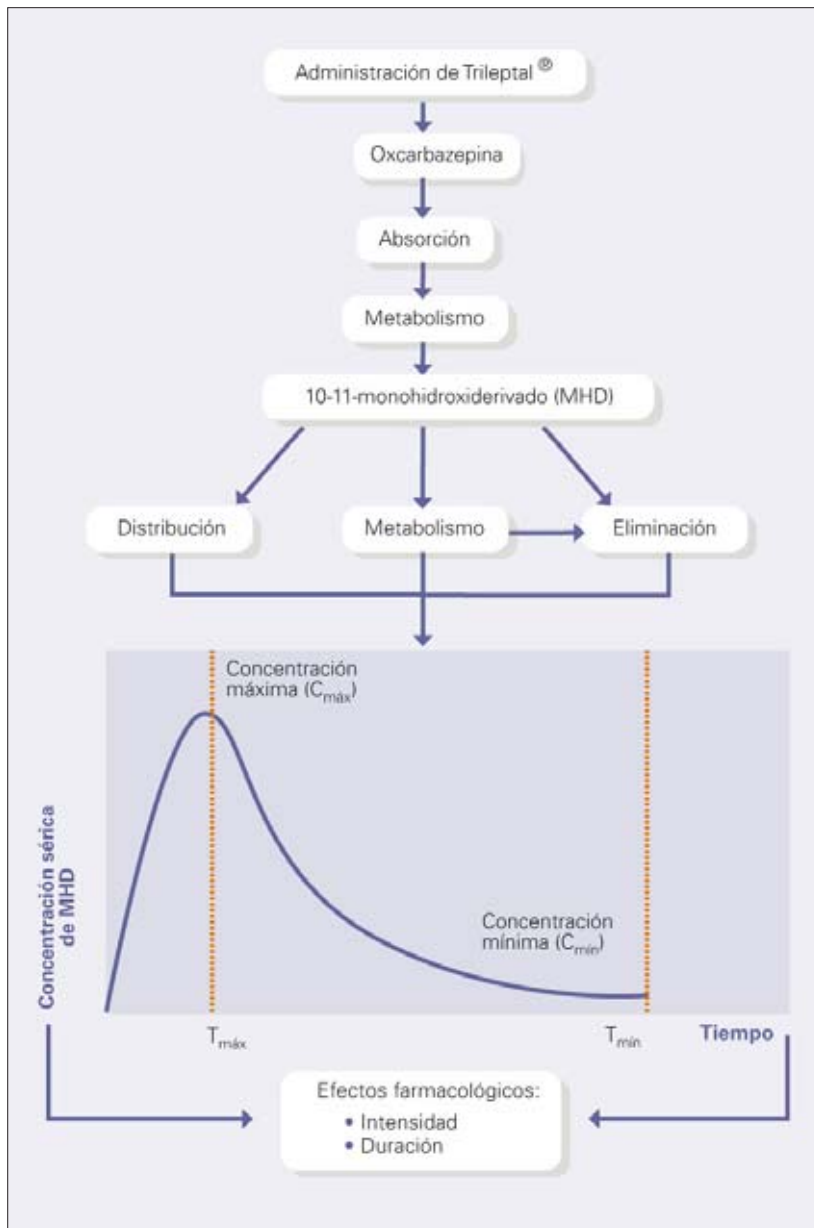
### **Embarazo y lactancia**

La OXC y el MHD atraviesan la placenta, este último con facilidad. Los datos de un número limitado de embarazos indican que la OXC puede causar malformaciones en el recién nacido, como fisura del paladar [5]. Si fuese necesaria su administración durante el embarazo, deben utilizarse las dosis mínimas eficaces. Como medida general asociada al uso de FAE en el embarazo, se recomienda un suplemento de ácido fólico, ya que estos medicamentos pueden incrementar el déficit de ácido fólico, y administrar vitamina K<sub>1</sub> para evitar trastornos hematológicos en el neonato [5]. Su clasificación teratogénica, según el código de la FDA estadounidense, es 'C' (fármacos de los cuales los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el feto, y no existen estudios comparativos en mujeres). Un estudio argentino reciente ha revisado la evolución de 55 niños que habían estado expuestos a OXC durante la gestación, 35 en monoterapia y 20 en politerapia, y detectó una malformación cardíaca en un caso en el que se trató a la madre con OXC y fenobarbital. Los autores observaron otra malformación cardíaca en otro caso de exposición a fenobarbital en monoterapia, y una tercera con valproato en monoterapia, pero ninguna con OXC en monoterapia [56]. Otro estudio realizado en Australia tampoco encuentra malformaciones asociadas a la OXC en monoterapia, a diferencia de un estudio noruego, que concluye que hay un riesgo similar de malformaciones para la OXC, la CBZ y el valproato [57,58]. No obstante, se considera que aún existen pocos pacientes evaluados que permitan establecer con claridad el riesgo de malformaciones de los nuevos FAE, con la posible excepción de la lamotrigina [59].

La OXC y el MHD se excretan en la leche materna, donde alcanzan una concentración del 50% de la concentración plasmática. No se dispone de datos sobre el riesgo del lactante al administrar OXC a la madre, pero no se recomienda su uso en estas pacientes [5].

### **PAUTAS DE DOSIFICACIÓN, INDIVIDUALIZACIÓN Y AJUSTE DE DOSIS DE OXC** *Características de la farmacología clínica de la OXC de interés para establecer una pauta de dosificación de OXC razonada*

La aplicación de los principios de farmacología clínica a la individualización y ajuste óptimo de la pauta terapéutica es un proceso racional, que se basa en dos pilares: en el conocimiento y la transposición práctica por un lado de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del medicamento y, por otro lado, en los datos de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos clínicos [13]. Puesto que ya se han expuesto previamente los datos de eficacia y seguridad, se revisarán en este apartado los parámetros y datos farmacocinéticos de OXC que pueden contribuir a elaborar de modo razonado la pauta de dosificación de la OXC para cada paciente (Fig. 2).



**Figura 2.** Esquema farmacocinético-farmacodinámico de análisis para la elaboración de la pauta de administración de oxcarbazepina.

*Metabolismo y distribución de OXC y MHD*

La OXC es un compuesto neutro muy lipofílico, con escasa solubilidad en agua, y esta propiedad le permite difundir rápidamente a través de las barreras y membranas celulares. Como resultado de esta propiedad, cuando se administra un medicamento con OXC a un paciente, ésta se absorbe sin dificultad y pasa al sistema porta, desde el que la OXC accede fácilmente a los hepatocitos. En el interior del hepatocito la OXC sufre una conversión casi total en MHD, su metabolito activo. La concentración sérica (biodisponibilidad sistémica) de OXC tras su administración en dosis terapéuticas por vía oral es por lo tanto muy baja. En consecuencia, no se considera que en estas condiciones las moléculas de OXC contribuyan de modo sustancial al efecto farmacológico del medicamento, que sí depende de las concentraciones séricas de MHD.

El MHD también es un compuesto neutro lipofílico, con una unión a proteínas plasmáticas no muy elevada (40%), lo que le permite acceder con facilidad al sistema nervioso central para ejercer su acción terapéutica, y al interior del hepatocito donde puede conjugarse (Figs. 2 y 3) [12]. El MHD se encuentra en la sangre y en el sistema nervioso en sus dos formas racémicas, 80% S(+) y 20% R(-), que son equiactivas [14]. La concentración de MHD en líquido cefalorraquídeo es del 50-66% de la sérica, y parece estar en el mismo rango que la concentración sérica del fármaco libre, no fijado a proteínas plasmáticas [12]. Algunos datos no publicados sugieren que las concentraciones en el neocórtex humano pueden encontrarse en el rango del 30% de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo [12].

El metabolismo de la OXC y del MHD es muy diferente al de la CBZ. La CBZ se metaboliza por enzimas microsomales hepáticas, saturables e inducibles, por lo que presenta gran variabilidad de metabolismo según el estado funcional hepático y el régimen higiénico-dietético o de la presencia o ausencia de otros medicamentos concomitantes. En cambio, la OXC y el MHD se metabolizan por enzimas citosólicas (cetona-reductasa) o por glucuroniltransferasa microsomal, cuya actividad no se satura incluso en insuficiencia hepática leve-moderada y no se modifica de modo relevante en presencia de otros fármacos (véase más adelante).

Así pues, el metabolismo de MHD no alcanza techo fácilmente en dosis terapéuticas, lo mismo que la eliminación renal de MHD y glucuronos conjugados. Por lo tanto, los parámetros de eliminación de este metabolito no dependen de la dosis o del grado de metabolización de OXC o MHD y en consecuencia no se precisa ajuste de dosis de OXC en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada [5,60]. No se dispone de datos relativos a cinética o dosificación de OXC en pacientes con insuficiencia hepática grave [5,14].

*Cinética de la OXC en condiciones normales, en insuficiencia renal y en niños*

Los datos de estudios de farmacocinética permiten trazar una curva estándar de concentraciones plasmáticas de OXC y MHD tras la administración de una dosis oral de OXC como la representada en la figura 4. La OXC se absorbe más de un 95%, y esta absorción no se modifica por la presencia de alimentos. En estudios realizados con las primeras formulaciones utilizadas, cuando el medicamento se administraba tras la comida, situación en la que el metabolismo hepático se modifica ligeramente, la biotransformación de la OXC en MHD era un 10-15% mayor, sin que este aumento presentase relevancia clínica ni precisase ajuste de dosis (Fig. 4) [14,61]. Con las nuevas especialidades farmacéuticas el impacto de la comida en la absorción oral de OXC es prácticamente nulo [5,12].

La absorción, debido a las características comentadas en el apartado anterior, es linealmente proporcional a la dosis, por lo que, ya que el metabolismo es constante, para un paciente concreto el aumento en la concentración sérica es directamente proporcional al aumento de la dosis, y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza por lo general a las 4-6 horas de la administración del fármaco ( $T_{m\acute{a}x}$ ), independientemente de la dosis administrada. Estos datos se han confirmado en varios estudios en voluntarios sanos y en pacientes [12]. Estas características difieren de las de la CBZ, que presenta una absorción lenta y muy irregular, además de que el efecto anticolinérgico de la CBZ genera un ralentización del vaciado gástrico y cambios en la función digestiva (y potencialmente en la velocidad de su absorción) que dependen de la dosis administrada de este fármaco [13].

– *Insuficiencia renal.* Como se puede observar en la figura 3, el MHD se elimina por excreción renal tanto en su forma conjugada inactiva (60%) como en su forma activa no metabolizada (30%), por lo que la disfunción renal afecta de modo clínicamente relevante a la cinética de MHD. Los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min presentan un incremento de dos veces en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de MHD no conjugado (activo), debido a que la vida media de eliminación de MHD (tiempo que tarda una concentración de fármaco en reducirse a la mitad en la fase de eliminación) pasa de ser de 8-10 h en pacientes con función renal normal a 16-19 h en insuficiencia renal grave (Fig. 4) [14]. En consecuencia, la dosis inicial de OXC en un paciente adulto con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min debe ser de 300 mg/día, en vez de la habitual de 600 mg/día en adultos sin insuficiencia renal [5]. Asimismo, si se producen modificaciones relevantes en el aclaramiento de creatinina en un paciente en tratamiento con dosis estables de OXC, es conveniente considerar un ajuste de dosis basado en la clínica o en los niveles séricos de MHD. Este ajuste de dosis sería transitorio o permanente en función de que se presenten o no durante el tratamiento con OXC nuevos cambios en el aclaramiento de creatinina del paciente [3,14].

Los pacientes con diversos grados de insuficiencia renal leve-moderada, ya sea asociada a la edad o a otras enfermedades, muestran cambios proporcionales en la eliminación de MHD, que deben tenerse en cuenta al administrar OXC (Fig. 4). Distintos estudios han demostrado que los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas de MHD superiores cuando se comparan con individuos jóvenes, y que este hecho es atribuible al aumento en la vida media de eliminación de MHD [12,60]. Pero esto no significa que sea necesario modificar la dosis inicial de OXC, ni que el modo de ajuste de dosis individualizado en estos pacientes deba ser diferente al señalado para la población general [3,14,60].

– *Niños.* La farmacocinética de la OXC se ha estudiado en niños de distintas edades. Los datos iniciales de estudios no publicados en forma de artículo completo indicaban que tras la administración de dosis de 5 o 10 mg/kg a niños de 2 a 5 años de edad se observaba en éstos una velocidad de eliminación de MHD un 30% superior a la de los niños de 6 a 12 años [12]. Estos resultados sugerían que la dosis inicial (en mg/kg/día) debería ser similar en niños de 6 a 12 años y en adultos, tal y como se indica en la ficha técnica del producto [5]. Como parte de un ensayo clínico en niños de 3 a

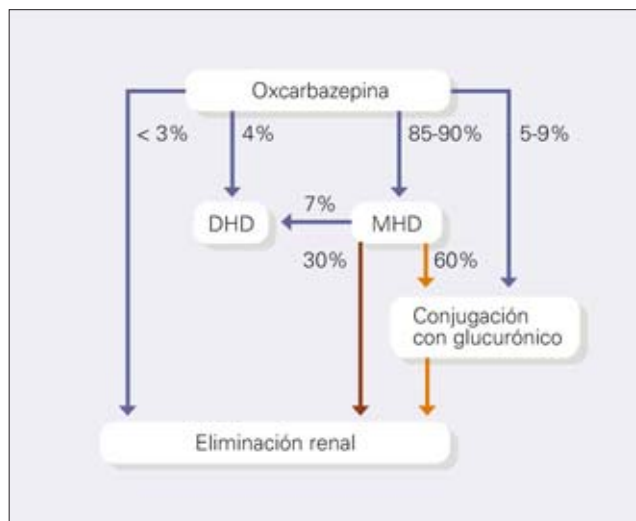
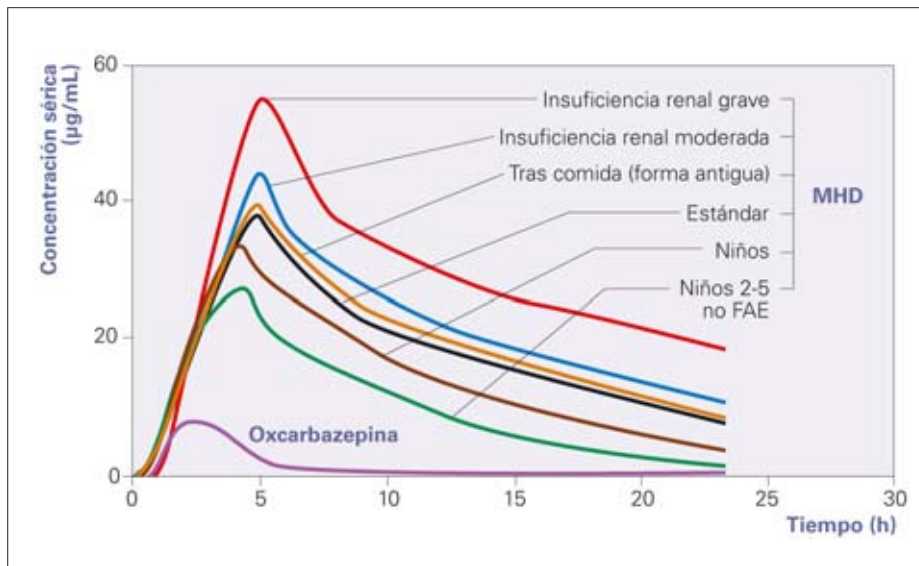


Figura 3. Esquema de las vías principales de metabolismo y eliminación de la oxcarbazepina y sus metabolitos. MHD: 10-11-monohidroxiderivado; DHD: 10-11-dihidroxiderivado.

17 años controlado con placebo y diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la OXC asociada a otros FAE, se midieron en estos pacientes las concentraciones plasmáticas de MHD [27]. El análisis farmacocinético poblacional de estos datos concluía que la velocidad de eliminación de MHD, normalizada en función del peso, era mayor en los niños más pequeños que en los niños mayores o en los adultos (Fig. 4), y que estos niños pequeños podrían requerir dosis mayores de OXC, en términos de mg/kg/día, que los niños mayores o los adultos, para que se alcancen en ellos concentraciones plasmáticas equivalentes de MHD [62].

Recientemente se ha publicado un estudio diseñado con el objetivo de comparar la farmacocinética de la OXC en 38 niños de 2 a 5 años frente a 74 niños de 6 a 12 años [63]. Los resultados indican en primer lugar que existe una excelente correlación entre la biodisponibilidad del MHD (calculada como el área bajo la curva de concentración-tiempo) y la dosis administrada; se ha confirmado también en niños pequeños y mayores la relación proporcional de dosis de OXC-concentraciones plasmáticas de MHD. También se concluye que la eliminación del MHD es más rápida en niños de 2 a 5 años que en niños mayores, y que en éstos es similar a los adultos. En los niños de 2 a 5 años la vida media de eliminación es un 30% más corta que en los del grupo de 6 a 12 años, lo que es coherente con el dato de que en este estudio fue preciso administrar una dosis media diaria un 38% mayor a los niños del grupo de 2 a 5 años de edad que al grupo de edad superior. Las conclusiones de este estudio vienen a respaldar las anteriores, y establecen que los niños más pequeños necesitan dosis mayores de OXC, y que el motivo es la mayor velocidad de eliminación de MHD en esta población [63]. Hay que tener en cuenta, al considerar estos datos globales de farmacocinética de la OXC en niños, que a la mayor parte de éstos se les estaba tratando con OXC en asociación con otros FAE, algunos de los cuales son inductores enzimáticos. Si se tuviesen en cuenta sólo los datos de niños que no recibían otros FAE o que recibían a la vez FAE que no son inductores enzimáticos, estas diferencias farmacocinéticas son aún mayores: las concentraciones medias de MHD





**Figura 4.** Curva estándar concentración-tiempo de oxcarbazepina (OXC) y su metabolito activo 10-11-monohidroxiderivado (MHD) tras una dosis única de OXC de 600 mg por vía oral en adultos jóvenes, y curvas teóricas de MHD en otras circunstancias distintas. Niños 2-5 no FAE: niños pequeños (2 a 5 años) sin tratamiento asociado con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos.

en suero específicas (ajustadas por la dosis:  $[\mu\text{M/L} / \mu\text{M/kg}]$ ) resultan ser un 62% menores en los niños de 2 a 5 años que en los adultos, y un 33% menores en los niños de 6 a 12 años que en los adultos (Fig. 4) [63].

*Relación entre las pautas de tratamiento con OXC y cambios en los niveles séricos de MHD*

Es conveniente comenzar el tratamiento con OXC con la dosis diaria mínima eficaz preestablecida (véase más adelante), administrada en dos tomas [5,24]. Esta aproximación determina que las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas de MHD entre dos tomas sea mínima, como puede deducirse si observamos la figura 4.

Cuando un medicamento se utiliza en pautas de administración fijas, se alcanzan niveles séricos con oscilaciones regulares mantenidas en valores estables (en equilibrio estacionario) cuando el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento o desde el último cambio de dosis es equivalente a cinco vidas medias de eliminación de dicho medicamento. Así pues, en los casos de vida media de eliminación más prolongados (insuficiencia renal grave, con vida media de 20 horas [14]), se alcanzarán niveles en equilibrio estacionario a los 4-5 días de haber instaurado o cambiado una pauta de tratamiento regular con OXC por vía oral. Este tiempo será de unos dos días para un paciente sin alteraciones de la función renal, con una vida media de eliminación normal (8-10 h [5,12,14]). En estos momentos, es decir, aproximadamente tras 2-3 días con una pauta de tratamiento regular de OXC, en los que las concentraciones de MHD en plasma y en el sistema nervioso se han estabilizado, podemos ya valorar la respuesta terapéutica del paciente a la dosis establecida. Este lapso sería de 5-7 días en pacientes con insuficiencia renal grave. Si se considerase procedente, en función del grado de respuesta observada y de la aparición o no de acontecimientos adversos atribuibles a la medicación, éste sería el momento de ajustar la dosis.

Como se ha comentado previamente, es de gran relevancia práctica el hecho de que con OXC es previsible una relación

proporcional entre el incremento de dosis y el incremento de los niveles séricos máximos y mínimos, a diferencia de lo que sucede con CBZ [12,24]. En el caso de la CBZ la dificultad en la previsión de los niveles no sólo es debida a la variabilidad en la absorción que se ha señalado antes, sino a que la CBZ además es capaz de inducir su propio metabolismo, y generar así cambios en la velocidad de su eliminación y, por tanto, en los niveles séricos obtenidos tras una misma dosis en administración regular [13]. La OXC, además de presentar una absorción proporcional a la dosis, no modifica su propio metabolismo, y como ya se ha comentado antes éste no parece ser saturable [12-14]. Así pues, podemos esperar un incremento en los niveles séricos de MHD directamente proporcional al incremento de la dosis de OXC, lo que permite es-

tablecer de modo razonable unas pautas estandarizadas de ajuste de dosis de este medicamento.

*Pauta de administración de OXC y ajuste de dosis*

La aplicación de los criterios que acabamos de exponer puede dar lugar a diferentes pautas de tratamiento. La pauta de administración de OXC autorizada en España se indica en la ficha técnica española de Trileptal [5]. En ella se señala que la dosis inicial en adultos de ambos sexos en monoterapia debe ser 600 mg/día (8-10 mg/kg/día) administrada en dos tomas separadas, salvo en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min, en los que esta dosis debería ser de 300 mg/día (ver antes). Los ajustes de dosis para individualizar el tratamiento se llevarían a cabo según la ficha técnica con incrementos de 600 mg/día como máximo, a intervalos semanales, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, con la idea de que ésta se observa en un rango de dosis de 600 a 2.400 mg/día, y que se considera la dosis de 1.200 mg/día como una dosis efectiva. La misma recomendación se aplica a los tratamientos en terapia combinada con otros FAE, aunque se señala que en estos casos la dosis de 2.400 mg/día suele ser mal tolerada por la mayoría de estos pacientes si no se reduce la dosis de los otros FAE administrados conjuntamente. En el caso de los niños, tanto en monoterapia como en terapia combinada la dosis inicial es de 8-10 mg/kg/día administrados en dos tomas separadas, los incrementos de dosis serán de 10 mg/kg/día como máximo y a intervalos semanales, y la dosis máxima recomendada de 46 mg/kg/día. La dosis mediana considerada efectiva en niños es de 30 mg/kg/día [5].

Esta pauta aprobada en España comienza con la dosis mínima eficaz establecida en algunos estudios [24,27], pero puede observarse que no se indica en ella con detalle la pauta incremental de dosis recomendada, sino los incrementos máximos semanales autorizados en España. Puede ser interesante, para tomar decisiones en este sentido, conocer otras pautas publicadas en las fuentes bibliográficas.

Schmidt et al han elaborado unas recomendaciones de consenso para la administración de OXC que se fundamentan en re-

visiones publicadas y en dos reuniones celebradas en Inglaterra y Dinamarca en el año 2000, donde se abordó de modo especial este tema [52]. Como conclusión, estos expertos establecen que para el tratamiento en monoterapia inicial, o como terapia asociada a otros FAE, los adultos deben comenzar con 150 mg/día en una dosis diaria nocturna. La dosis puede incrementarse en 150 mg/día cada dos días hasta alcanzar una dosis de 900-1.200 mg/día administrada en dos tomas separadas. Schmidt et al también aceptan que es razonable comenzar con 300 mg/día en dosis únicas nocturnas, o –‘si fuese necesario’– con una pauta como la autorizada en nuestro país (300 mg/12 h). Para estos autores, una pauta de administración de OXC a niños como la pauta autorizada en España es la recomendable, si bien sugieren que la dosis diaria de 8-10 mg/kg/día puede administrarse en ‘dos o tres’ tomas separadas, sin que fundamenten los motivos de esta sugerencia [52].

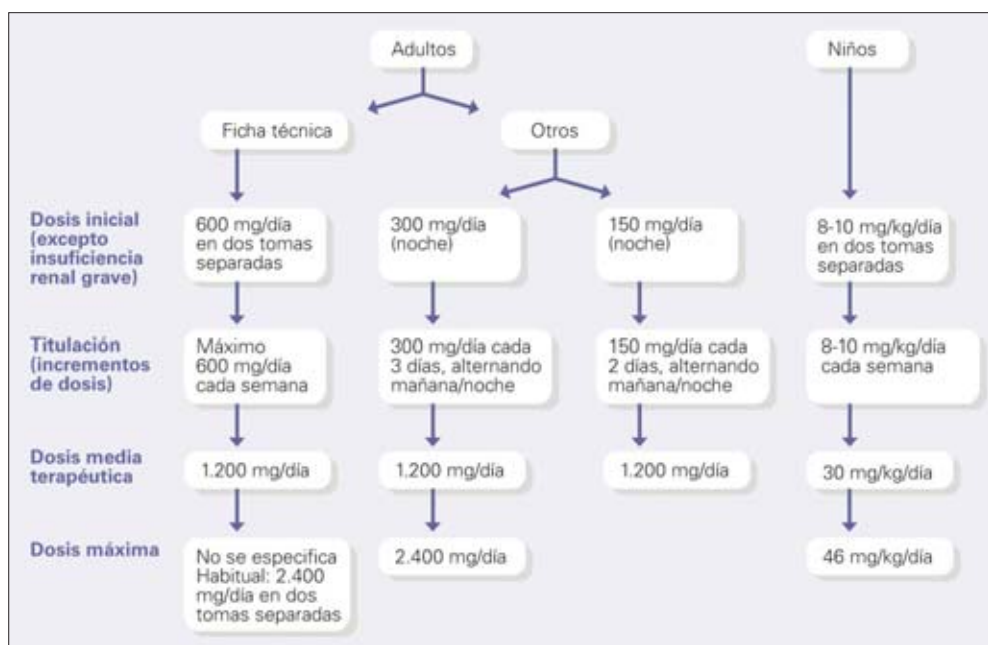
May et al, de Alemania, sugieren otra pauta ligeramente distinta en el caso de los adultos: tanto en monoterapia como en terapia asociada, comienza con 300 mg/día por la noche, y cada tres días aumenta la dosis en 300 mg/día alternando el incremento de dosis en la administración de la mañana o la noche hasta llegar a 2.400 mg/día si estuviese indicado [12]. Este método de incremento de dosis, de 300 mg/día cada tres días, es el recomendado en la ficha técnica de Trileptal en EE. UU. [48].

Otros autores españoles sugieren empezar con 150 mg (niños) o 300 mg (adultos) en la cena, e incrementar la misma dosis cada 3-4 días, repartida en dos tomas diarias, hasta alcanzar la dosis final prevista [4]. Un esquema simplificado de estas pautas comentadas se muestra en la figura 5.

#### Interacciones y ajuste de dosis

Una de las mayores diferencias entre la OXC y la CBZ es que la primera no presenta ni el patrón metabólico altamente susceptible de verse modificado farmacológicamente ni el potencial inductor de las enzimas microsomales hepáticas tan característicos de la CBZ. La CBZ es un eficiente inductor de la enzima glucuroniltransferasa y de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Estas características determinan una alta probabilidad de interacciones farmacológicas y necesidades de ajustes de dosis cuando la CBZ se administra con otros FAE o con otros tipos de medicamentos.

Las enzimas involucradas en el metabolismo de la OXC y el MHD, o susceptibles de verse modificadas por OXC o MHD, se indican en la tabla VIII [3,12,13,64]. Como puede observarse, la OXC se metaboliza por enzimas con baja probabilidad de sufrir inducción (cetona reductasa), o cuya inducción no presenta una elevada repercusión clínica (glucuronil transferasa).



**Figura 5.** Esquema posológico de la oxcarbazepina. Durante la terapia combinada, se recomienda que los incrementos de la dosis no sean muy rápidos; además, puede ser necesario reducir la dosis del FAE concomitante.

Por otra parte, la probabilidad de que la OXC o el MHD modifiquen la actividad de enzimas que metabolizan otros medicamentos sólo es relevante para las enzimas CYP3A4/A5, y en dosis altas para la enzima CYP2C19. El esquema expuesto en la tabla VIII es útil para entender las potenciales interacciones farmacológicas de la OXC en la práctica asistencial, que se describen a continuación.

#### Interacciones de la OXC con otros FAE

- *Efecto de otros FAE sobre la OXC.* Diversas publicaciones, en su mayor parte en forma de revisiones o abstracts de congresos, pero en pocos casos en formato de originales de investigación, señalan que la administración de CBZ, fenobarbital o fenitoína a un paciente tratado con OXC puede generar una disminución de las concentraciones séricas de MHD entre un 20 y un 40%, probablemente por inducir su metabolismo [12,65]. No hay evidencia de que el valproato ejerza alguna influencia sobre el metabolismo de la OXC, o de que la asociación con valproato precise ajustar la dosis de OXC [12,65]. El felbamato puede aumentar significativamente la  $C_{m\acute{a}x}$  de OXC y del metabolito DHD, pero no altera la cinética plasmática de MHD [65,66]. Antes de planificar un cambio de dosis de OXC cuando se asocia a otros FAE hay que considerar que muchos de estos estudios se han realizado con un escaso número de pacientes y no suelen presentarse datos con evaluación de niveles séricos en el mismo paciente antes y después de la asociación, lo que disminuye la fiabilidad de las conclusiones. En otros estudios no se exponen los datos cuantitativos de la reducción de los niveles de MHD cuando se asocia CBZ o fenitoína, aunque se señala una disminución estadísticamente significativa [24]. En estudios doble ciego se ha concluido que las modificaciones en las concentraciones séricas de MHD inducidas por fenobarbital o fenitoína no son significativas o relevantes, por lo que se considera que la probabilidad de que se produzca una interacción de interés clínico entre estos

**Tabla VIII.** Enzimas hepáticas susceptibles de verse modificadas por oxcarbazepina o 10-11-monohidroderivado, y enzimas relacionadas con su metabolismo susceptibles de verse modificadas por otros fármacos,

	Sustrato	Inhibidores (reducen el metabolismo del sustrato)	Inductores (aumentan el metabolismo del sustrato)
Citocromo P450 CYP2C19	Fenitoína Fenobarbital	Felbamato Omeprazol Oxcarbazepina <sup>a</sup> Topiramato	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Rifampicina
Citocromo P450 CYP3A4/5	Carbamazepina Contraceptivos orales Dihidropiridinas Tiagabina Zonisamida	Antifúngicos tipo ketoconazol Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina Macrólidos (eritromicina, claritromicina) Verapamilo	Carbamazepina Oxcarbazepina MHD Topiramato Hierba de san Juan
Glucuronil transferasa	Lamotrigina MHD Valproato	Valproato	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Lamotrigina MHD <sup>b</sup> Rifampicina
Cetona reductasa	Oxcarbazepina		Fenobarbital

<sup>a</sup> Se ha detectado un efecto inhibitor relevante en dosis  $\geq 1.200$  mg/día. <sup>b</sup> Se ha detectado un efecto inductor leve en dosis  $\geq 900$  mg/día. MHD: 10-11-monohidroderivado.

FAE no es elevada [12,65,67,68]. La ficha técnica de Trileptal indica, a modo de sugerencia, que durante la terapia combinada puede ser necesario aumentar más lentamente que en monoterapia la dosis de OXC [5].

Es orientativo un estudio retrospectivo reciente realizado en España, que ha valorado 185 niveles séricos de MHD en equilibrio estacionario recogidos durante la monitorización rutinaria de niveles séricos de FAE en 106 pacientes tratados con OXC en monoterapia (41) o politerapia (65) [69]. De los tratados en politerapia, en 28 pacientes la OXC se asoció con otros FAE inductores enzimáticos. Según este estudio, la relación media entre el nivel sérico de MHD (mg/L) y la dosis de OXC (mg/kg/día) es de  $0,79 \pm 0,26$ . En pacientes tratados en asociación con lamotrigina, dicho cociente es de  $0,74 \pm 0,29$ , con fenobarbital es de  $0,58 \pm 0,25$ , y con fenitoína de  $0,56 \pm 0,12$ . Los autores sugieren que algunos inductores enzimáticos ejercen una influencia significativa y clínicamente relevante en la relación nivel sérico de MHD/dosis de OXC cuando se administran en tratamiento crónico conjuntamente con OXC [69].

- *Influencia de la OXC sobre otros FAE.* La capacidad de la OXC de modificar la funcionalidad de enzimas de la familia de los citocromos se ha evaluado en el laboratorio en microsomas hepáticos humanos. La inhibición de CYP2C19, evaluada *in vitro* [70], explicaría la observación de que los pacientes tratados con OXC y fenitoína presentan un aumento del 40% de los niveles de fenitoína cuando se utilizan dosis de OXC iguales o superiores a 1.200-1.800 mg/día, lo que haría necesario un ajuste de dosis de fenitoína [24,65,71]. No obstante, un estudio doble ciego no encuentra diferencias significativas en los niveles de fenitoína en pacientes tratados o no tratados con OXC [67]. La adición de la OXC al tratamiento con CBZ puede producir una disminución de hasta un 20% en los niveles de CBZ, que se asocian a un incremento en los de su metabolito 10-11-epoxycarbamazepina [24,65,67]. Las concentraciones plasmáticas de fenobarbital pueden aumentar hasta un 14% en pacientes que

reciban a la vez OXC en dosis altas [24,65]. Por otra parte, los datos de un estudio retrospectivo indican que los niveles séricos de lamotrigina pueden ser un 29% menores en los pacientes en los que se asocia OXC a lamotrigina frente al grupo tratado sólo con lamotrigina, dato que los autores atribuyen al potencial, aunque débil, efecto inductor de glucuronil transferasa que presenta la OXC en dosis iguales o superiores a 900 mg/día [13,72].

La trascendencia de estos efectos de la OXC sobre otros FAE se ha considerado como de baja relevancia o inconsistente [12,64]. Si bien puede ser relevante para algunos pacientes concretos, no permite establecer que se precise un ajuste de dosis estandarizado o generalizado para evitar su aparición, que puede ser rara o irrelevante en los casos en que se presenta. El médico responsable del paciente debe tener en cuenta dicha posibilidad para realizar ajustes de dosis si observa cambios en el paciente, o para prevenir la pérdida de eficacia o la aparición de efectos adversos mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los FAE (véase más adelante).

#### Interacciones de la OXC con fármacos no antiepilépticos

- *Efecto de otros medicamentos sobre la OXC.* Se ha evaluado la posible interacción entre cimetidina, eritromicina, dextropropoxifeno, viloxacina o verapamilo con OXC. La cimetidina, la eritromicina y el dextropropoxifeno, que inhiben el metabolismo oxidativo de otros FAE, no modifican la cinética de la OXC cuando se administran conjuntamente [3,5,12,65]. Un estudio presentado en forma de comunicación indica que el verapamilo modifica ligeramente el metabolismo de la OXC en voluntarios sanos, y reduce un 20% los niveles de MHD, pero el mecanismo y la relevancia de esta posible (y no confirmada) interacción no están claros [73]. Un estudio doble ciego cruzado llevado a cabo en seis pacientes epilépticos ha mostrado que viloxacina, en dosis de 100 mg dos veces al día produce un aumento del 11% en los niveles séricos de MHD, sin relevancia clínica probable [74].
- *Influencia de la OXC sobre otros medicamentos.* Según un estudio realizado en 10 voluntarios sanos, la OXC no genera cambios relevantes en el tiempo de protrombina cuando se asocia con warfarina [75]. La administración repetida de OXC disminuye un 34% el pico máximo de los niveles séricos de felodipino, aunque esta reducción es muy inferior al 94% de reducción que produce la CBZ [76].

La disminución de los niveles séricos de anticonceptivos orales inducida por OXC posee relevancia clínica. Distintos estudios, uno de ellos doble ciego cruzado, han demostrado que la administración de OXC en dosis de 900 a 1.200 mg/día a mujeres que toman anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel produce una reducción en los niveles de estos esteroides del 47-52% y del 32-52%,



respectivamente. Esta disminución sería atribuible al aumento en el metabolismo oxidativo de ambos componentes inducido por OXC, ya que la vida media de eliminación de etinilestradiol disminuye de modo significativo de 13,6 a 7,9 h, y la de levonorgestrel de 28,8 a 15,8 h [5,77,78]. No se han realizado estudios de interacciones con otros preparados anticonceptivos. Así pues, es importante considerar que el uso conjunto de la OXC y anticonceptivos orales puede anular la eficacia de éstos, y producir la aparición de metrorragias en más de un 60% de casos [3].

#### **Cambio de otros FAE a OXC y ajuste de dosis**

La conversión a monoterapia con OXC puede recomendarse en distintos tipos de situaciones, como pacientes con convulsiones parciales no controladas con otros tratamientos, o que no toleran éstos. La ficha técnica de Trileptal en España no establece normas ni recomendaciones en esta situación [5], aunque sí lo hace la ficha técnica de Trileptal en EE. UU. [48]: la pauta de introducción de la OXC sería la misma que se ha comentado para la monoterapia, y alcanzaría la dosis máxima prevista de OXC en dos-cuatro semanas, e iniciaría al mismo tiempo la suspensión de los otros FAE, que debe completarse en 3-6 semanas.

El grupo de trabajo encabezado por Schmidt ha elaborado las siguientes recomendaciones para el cambio de otros FAE al tratamiento en monoterapia con OXC [52]:

- Si el paciente pasa de un tratamiento con inductores enzimáticos potentes (CBZ, fenobarbital, fenitoína) a monoterapia con OXC: a) En el caso de pacientes previamente tratados con fenobarbital o fenitoína, la dosis diaria de mantenimiento de OXC debe estar en el rango de 1.200-1.500 mg/día; b) En el caso de pacientes previamente tratados con CBZ, la dosis de OXC debe ser un 25-50% mayor que la de CBZ. Esta aproximación es la que eligen también algunos expertos españoles, que recomiendan de modo generalizado la administración de 300 mg de OXC por cada 200 mg de CBZ previa a realizar el cambio de CBZ a OXC [4].
- El FAE que se sustituye debe retirarse gradualmente con reducciones semanales del 25%, a partir el día 14. Si la sustitución se realiza por motivos de tolerabilidad, debe adelantarse la fecha de comienzo de la retirada.
- Tras una a tres semanas de la conversión a monoterapia con OXC puede requerirse reducir la dosis diaria de OXC debido a la normalización en la actividad de enzimas hepáticas (deinducción).
- Si el cambio a OXC se realiza en mujeres tratadas con anticonceptivos orales, y el FAE que se ha de sustituir no interactuaba con éstos, puede ser necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Aunque hay suficiente experiencia clínica que apoya la viabilidad de un cambio brusco y directo nocturno desde CBZ a OXC [39], sólo se aconseja este tipo de cambio inmediato cuando el tratamiento previo con CBZ se realiza en monoterapia y en dosis inferiores a 800 mg/día [79]. No obstante, algunos autores señalan que, en su experiencia, se puede realizar un cambio brusco de CBZ a OXC de un día para otro sin problemas, teniendo en cuenta que si se trata de pacientes ancianos o niños muy pequeños, o si las concentraciones séricas previas de CBZ son elevadas (CBZ superior a 12 mg/L, y epóxido-carbamazepina mayor de 4 mg/L), la dosis diaria en miligramos de OXC

debería ser la misma que la de CBZ previa; pero si el cambio se ha realizado cuando las concentraciones séricas de CBZ son menores, o debido a reacciones adversas idiosincrásicas de CBZ, la dosis de OXC debería ser un tercio mayor que la previa de CBZ (es decir, 400 mg de OXC por cada 300 de CBZ) [12].

Cuando se cambia el tratamiento previo con CBZ u otros inductores enzimáticos potentes –y se sustituyen por OXC– en pacientes tratados a la vez con otros FAE que no se retiran, las concentraciones plasmáticas de los otros FAE pueden incrementarse debido al cese de la inducción previa del metabolismo hepático que ejercía el FAE inductor enzimático sobre ellos [65]. Por ejemplo, la concentración de valproato puede incrementarse un 32% y la de fenitoína un 23% tras realizar el cambio de CBZ a OXC [12]. Por lo tanto puede ser necesario reducir la dosis de estos otros FAE cuya administración continúa [52]. También hay que considerar que pueden incrementarse las concentraciones de otros medicamentos que no son FAE al cambiar de CBZ a OXC, ya que se han comunicado en estas circunstancias casos de incremento marcado de niveles séricos de citalopram, haloperidol, clorpromacina y clozapina [12,65,80,81].

#### **Ajuste de dosis individualizado de OXC basado en la monitorización de los niveles séricos de MHD**

Los requisitos para que la determinación de los niveles séricos de un fármaco sea útil en la práctica clínica están bien establecidos [82]. La monitorización de niveles séricos de FAE está altamente justificada como uno de los elementos de apoyo básicos para su correcta dosificación, siempre que se cumplan ciertas condiciones, que se exponen a continuación:

- *La monitorización debe estar justificada por la gran variabilidad existente entre las concentraciones séricas y la dosis del FAE en un grupo poblacional concreto.* La relación entre el nivel sérico de MHD y la dosis de OXC es variable. El estudio realizado en nuestro país por Armijo et al, comentado antes, indica que el cociente entre el nivel sérico de MHD (mg/L) y la dosis de OXC (mg/kg/día) es de  $0,7 \pm 0,26$ , con un rango de valores amplísimo (de 0,08 a 1,6, es decir, de 20 veces). Esta variabilidad está determinada por la edad y por la medicación concomitante, pero persiste cuando se realiza el análisis en estos grupos por separado [69]. Otros estudios muestran relaciones nivel/dosis con variabilidades equivalentes [12,83]. Así pues, la OXC cumpliría este requisito de variabilidad.
- *El rango terapéutico está bien establecido. Es decir, existe una buena correlación entre los niveles séricos y los efectos terapéuticos y tóxicos, con un intervalo óptimo bien delimitado. Además, el rango terapéutico es relativamente estrecho.* Se han propuesto distintos rangos terapéuticos para MHD, y no existe un acuerdo definido en este apartado. Un estudio retrospectivo de 947 pacientes tratados con OXC mostró un rango de concentraciones de MHD entre 3 y 40 mg/L, pero la relación entre estos niveles y la eficacia o toxicidad no se evaluó en detalle [39]. Otro estudio encontró que los niveles séricos de MHD en 19 pacientes epilépticos adultos libres de crisis, tratados con OXC y otros FAE, eran muy variables, de 3-32 mg/L [40]. Expertos en este campo sugieren un rango terapéutico para MHD de 15-35 mg/L [12], y este rango se utiliza como referente en algunos estudios poblacionales [83]. Algunos autores o comités de expertos proponen rangos terapéuticos de MHD más estrechos, de 12-24 8-20 o 10-20 mg/L [12]. Otros prefieren establecer un rango



general más estricto, de 10-25 mg/L, y abrir este rango en casos particulares hasta 3-40 mg/L [82].

No obstante, en un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que no respondían al tratamiento con OXC se encontraron niveles en estos rangos considerados terapéuticos [84], y algunos estudios realizados al comienzo del desarrollo de OXC no pudieron establecer una correlación bien definida entre los niveles séricos de MHD y la eficacia o tolerabilidad del medicamento [12,32], aunque los efectos adversos parecen más frecuentes en concentraciones séricas de MHD superiores a 35 mg/L [84]. Por lo general, los expertos insisten en la necesidad de realizar estudios sistemáticos prospectivos, bien diseñados, que exploren este objetivo con un diseño adecuado. En el caso de la OXC (como en el de otros FAE) no se dispone de información precisa en este apartado, que podríamos resumir diciendo que el rango terapéutico de MHD no está bien delimitado y consensuado, y en muchos casos el rango propuesto no es muy estrecho.

- *Resulta difícil ajustar la dosis del fármaco, por ejemplo, por presentar cinética no lineal.* Como se ha expuesto anteriormente en extenso, este requisito es de dudosa aplicación a OXC, ya que ésta presenta una cinética lineal, con una buena relación proporcional entre el incremento de la dosis y el incremento en los niveles séricos valle (o predosis) de MHD [12,14,24]. Además, no presenta fenómenos de auto-inducción o de cambios temporales en el metabolismo, y no parece presentarse tolerancia al efecto terapéutico con el transcurso del tiempo [5,34].

En conclusión, la OXC no parece cumplir varios de los requisitos establecidos para que se considere necesaria o per-

tinente su monitorización sérica de rutina con el fin de realizar un ajuste de dosis individualizado del medicamento en pacientes epilépticos [25,52]. No obstante, algunos autores indican que puede ser conveniente la evaluación de niveles séricos de OXC para comprobar el cumplimiento terapéutico, confirmar sospechas de toxicidad difíciles de resolver, o para descartar que los niveles séricos de MHD son insuficientes en niños o en tratamientos en asociación con inductores enzimáticos cuando la respuesta al tratamiento es deficiente [12,52,69]. Como indica el Comité de Coste-Efectividad de la Monitorización Terapéutica de Medicamentos, de la International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, no se dispone de estudios que hayan investigado la racionalidad y la relación coste-efectividad de la monitorización sérica de MHD o de otros modernos FAE [85].

#### EFICACIA DE LA OXC EN EL TRATAMIENTO DE OTRAS PATOLOGÍAS

Como se ha comentado antes, sólo está autorizado el uso de la OXC en pacientes con crisis epilépticas parciales. No obstante, existen también estudios sobre la eficacia de la OXC en otras patologías, pero la evidencia de eficacia que han aportado hasta el momento es de menor solidez. Entre las patologías más investigadas se encuentran el dolor neuropático (postherpético o neuropático) y el trastorno bipolar. Existen ya revisiones de los estudios realizados [86,87], y continúan publicándose nuevos estudios, aunque todavía con diseño abierto, sobre todo en el campo del tratamiento del dolor neuropático [88,89].

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 123-31.
2. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605-14.
3. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S37-46.
4. Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones de la oxcarbazepina. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1): S101-9.
5. Ficha técnica de Trileptal® en España. URL: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>. Fecha última consulta: 01.06.2005.
6. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004; 3: 618-21.
7. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
8. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
9. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. URL: <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=11008>. Fecha última consulta: 01.06.2005.
10. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in children. URL: <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=113359>. Fecha última consulta: 01.06.2005.
11. Sankar R. Initial treatment of epilepsy with antiepileptic drugs: pediatric issues. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S30-9.
12. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1023-42.
13. Ramsay RE, Wilder BJ. Metabolism of tricyclic anticonvulsant drugs. *Epilepsy Behav* 2002; 3 (Suppl 1): S2-6.
14. LLoyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S10-3.
15. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Trileptal®. Pharmacology reviews. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-285\\_Trileptal@\\_pharmr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-285_Trileptal@_pharmr.pdf). Fecha última consulta: 01.06.2005.
16. Vázquez B. Monotherapy in epilepsy: role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 2004; 61: 1361-5.
17. Calabresi P, De Murtas M, Stefani A, Pisani A, Sancesario G, Mercuri NB, et al. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. I. Modulation of corticostriatal synaptic transmission. *Epilepsia* 1995; 36: 990-6.
18. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldman KF. Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia* 1994; 32 (Suppl 3): S5-9.
19. Schachter SC. Tricyclic anticonvulsants: mechanism of action. *Epilepsy Behav* 2002; 3 (Suppl 1): S7-8.
20. Stefani A, Pisani A, De Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. Action of the GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995; 36: 997-1002.
21. Waldmeier PC, Baumann PA, Wicki P, Feldtrauer JJ, Stierlin C, Schmutz M. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45: 1907-13.
22. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 627-35.
23. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S2-10.
24. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-607.
25. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 74-80.

26. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy. London: NICE London, 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/TA076> guidance. Fecha última consulta: 01.06.2005.
27. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000; 54: 2237-44.
28. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, Goedhart DM, Meinardi H, Van Oorschot CA, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.
29. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD002028.
30. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204.
31. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451-60.
32. Dam M, Ekberg R, Loynning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-6.
33. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, De Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.
34. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000; 54: 2245-51.
35. Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S, Vázquez B, Schaul N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine (Trileptal®) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 864-71.
36. Reinikainen KJ, Keränen T, Halonen T, Komulainen H, Riekkinen PJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 284-9.
37. Schachter SC, Vázquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999; 52: 732-7.
38. Sachdeo RC, Edwards K, Hasegawa H, Rosenfeld W, Abou-khalil B, Zhou L, et al. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with recent-onset partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A391.
39. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 83: 224-7.
40. Van Parys JAP, Meinardi H. Survey of 260 patients treated with oxcarbazepine (Trileptal®) on a named-patient basis. *Epilepsy Res* 1994; 19: 79-85.
41. Gaily E, Granstrom ML, Liukkonen E. Oxcarbazepine in the treatment of early childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1997; 12: 496-8.
42. Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E, McCague K, D'Souza J. Sustained efficacy and long-term safety of oxcarbazepine: one-year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1160-5.
43. Herranz JL, Argumosa A, Salas-Puig J, y Grupo Español del Estudio TRINOVA. Oxcarbazepina en monoterapia en 324 pacientes con crisis parciales (estudio TRINOVA). *Rev Neurol* 2004; 39: 601-6.
44. Pellock JM. Tricyclic anticonvulsants: safety and adverse effects. *Epilepsy Behav* 2002; 3 (Suppl 1): S14-7.
45. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60: 23-33.
46. Clemens B, Menes A, Nagy Z. Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 324-9.
47. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): S21-9.
48. Physician's desk reference. 55 ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2001. p. 2223-8.
49. Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1993; 34: 163-5.
50. Health Canada. URL: [http://www.hc-sc.gcca/dhp/mps/medeff/advisories-avis/prof/Trileptal\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gcca/dhp/mps/medeff/advisories-avis/prof/Trileptal_hpc-cps_e.html). Fecha última consulta: 01.09.2005.
51. Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, et al. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure. *Arch Pediatr* 2004; 11: 1073-7.
52. Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, Dam M, Dulac O, Friis ML, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 167-70.
53. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-8.
54. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-20.
55. Van Opstal JM, Janknegt R, Cilissen J, L'Ortije WH, Nel JE, De Heer F. Severe overdose with the antiepileptic drug oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 329-31.
56. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 163-7.
57. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 543-9.
58. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575-9.
59. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 135-40.
60. Van Heiningen PN, Eve MD, Oosterhuis B, Jonkman JH, De Bruin H, Hulsman JA, et al. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 410-9.
61. Degen PH, Flesch G, Cardot JM, Czendlik C, Dieterle W. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1994; 15: 519-26.
62. Sallas WM, Milosavljev S, D'Souza J, Hossain M. Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 138-49.
63. Rey E, Bulteau C, Motte J, Tran A, Sturm Y, D'Souza J, et al. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1290-300.
64. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-56.
65. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 91-103.
66. Hulsman JA, Rentmeester TW, Banfield CR, Reidenberg P, Colucci RD, Meehan JW, et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of the monohydroxy and dihydroxy metabolites of oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 383-9.
67. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, Walker SM, Connelly D, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 27-32.
68. Tartara A, Galimberti CA, Manni R, Morini R, Limido G, Gatti G, et al. The pharmacokinetic profile of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxycarbamazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 366-8.
69. Armijo JA, Vega-Gil N, Shushtarian M, Adin J, Herranz JL. 10-hydroxycarbamazepine serum concentration-to-oxcarbazepine dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 199-204.
70. Lakehal F, Wurden CI, Kalhorn TF, Levy RH. Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19. *Epilepsy Res* 2002; 52: 79-83.
71. Hossain M, Sallas W, Gasparini M, D'Souza J. Drug-drug interaction profile of oxcarbazepine in children and adults. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A525.
72. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methosuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 175-181.
73. Krämer G, Tettenborn B, Flesch G. Oxcarbazepine-verapamil drug interaction in healthy volunteers. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 1): S70-1.
74. Pisani F, Fazio A, Oteri G, Artesi C, Xiao B, Perucca E, et al. Effects of the antidepressant drug viloxazine on oxcarbazepine and its hydroxylated metabolites in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 130-2.
75. Krämer G, Tettenborn B, Klosterskov JP, Menge GP, Stoll KD. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia* 1992; 33: 1145-8.
76. Zaccara G, Gangemi PF, Bendoni L, Menge GP, Schwabe S, Monza GC. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 39-42.
77. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783-7.
78. Klosterskov JP, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible

- interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992; 33: 1149-52.
79. Smith PE. Clinical recommendations for oxcarbazepine (for the UK Oxcarbazepine Advisory Board). *Seizure* 2001; 10: 87-91.
  80. Leinonen E, Lepola U, Koponen H. Substituting carbamazepine with oxcarbazepine increases citalopram levels. A report on two cases. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 156-8.
  81. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 26-8.
  82. Armijo JA, Adín-Ibarra J, Sánchez-Baglietto N, Vega-Gil N. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1): S116-34.
  83. González-Esquivel DF, Ortega-Gavilán M, Alcántara-López G, Jung-Cook H. Plasma level monitoring of oxcarbazepine in epileptic patients. *Arch Med Res* 2000; 31: 202-5.
  84. Borsiak P, Korn-Merker E, Holert N. Oxcarbazepine in treatment of

- childhood epilepsy: a survey of 46 children and adolescents. *J Epilepsy* 1998; 11: 355-60.
85. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10-7.
  86. Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants in painful neuropathies and bipolar disorders. *Epilepsy Behav* 2002; 3 (Suppl 1): S18-22.
  87. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (Suppl 5): S31-5.
  88. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004; 20: 174-8.
  89. Criscuolo S, Auletta C, Lippi S, Brogi F, Brogi A. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 229-32.

**OXCARBAZEPINA EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN**

**Resumen.** Objetivo. Revisar y actualizar la información más relevante sobre el mecanismo de acción, la eficacia, la seguridad y el empleo clínico de uno de los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE), oxcarbazepina (OXC). Desarrollo. La OXC es un fármaco que en humanos se convierte prácticamente en su totalidad en su metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD). La molécula de OXC deriva de la de carbamazepina (CBZ), pero estos medicamentos presentan algunas diferencias en su mecanismo de acción. La farmacocinética de la OXC presenta ventajas sobre la de la CBZ debido a la ausencia de autoinducción, la linealidad en la relación dosis-concentración sérica, y un riesgo de interacciones farmacocinéticas notablemente inferior, lo que permite establecer unas pautas de dosificación y ajuste de dosis estandarizadas tanto en monoterapia como en politerapia. La tolerancia y seguridad de la OXC también es superior, probablemente debido a la ausencia de 10-11-epoxiderivados que se producen tras la administración de CBZ, y sobre todo se manifiesta en la menor frecuencia de reacciones adversas, en el bajo riesgo en los casos de sobredosificación, en no asociarse con agranulocitosis o anemia aplásica, y en la práctica ausencia de cardiotoxicidad o la menor neurotoxicidad. Entre las reacciones adversas frecuentes de la OXC se encuentran náuseas, vómitos, fatiga, diplopía, mareo o somnolencia. Durante el tratamiento con OXC debe vigilarse la aparición de hiponatremia, neurotoxicidad o reacciones cutáneas de hipersensibilidad. La OXC es uno de los FAE con autorización para su empleo en niños, y se ha permitido su uso en niños y adultos en monoterapia o en asociación con otros FAE para el tratamiento de crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria. Conclusiones. La OXC presenta avances importantes en seguridad y facilidad de uso en adultos y niños, ha mostrado una eficacia comparable a los antiepilépticos clásicos en el tratamiento de crisis parciales, y se encuentra en varias guías internacionales entre los fármacos de elección para su tratamiento. [REV NEUROL 2006; 42: 95-113]

**Palabras clave.** Crisis parciales. Epilepsia. Oxcarbazepina. Pautas de dosificación.

**OXCARBAZEPINA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA. REVISÃO E ATUALIZAÇÃO**

**Resumo.** Objectivo. Rever e actualizar a informação mais relevante sobre o mecanismo de acção, a eficácia, a segurança e o emprego clínico de um dos novos fármacos antiepilépticos (FAE), oxcarbazepina (OXC). Desenvolvimento. A OXC é um fármaco que nos seres humanos se converte praticamente na sua totalidade ao seu metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD). A molécula de OXC deriva da de carbamazepina (CBZ), mas estes medicamentos apresentam algumas diferenças no seu mecanismo de acção. A farmacocinética da OXC apresenta vantagens sobre a da CBZ devido à ausência de auto-indução, a linearidade na relação dose-concentração sérica, e um risco de interacções farmacocinéticas notavelmente inferior, o que permite estabelecer procedimentos de doseamento e ajuste de dose padronizados, tanto em monoterapia como em politerapia. A tolerância e segurança da OXC também é superior, provavelmente devido à ausência de 10-11-epoxiderivados que se produzem após a administração de CBZ, e manifesta-se sobretudo na menor frequência de reacções adversas, no baixo risco nos casos de sobredosagem, em não se associar com a agranulocitose ou anemia aplásica, e na ausência prática de cardiotoxicidade ou a menor neurotoxicidade. Entre as reacções adversas frequentes da OXC encontram-se as náuseas, vómitos, fadiga, diplopia, tonturas ou sonolência. Durante o tratamento com OXC deve vigiar-se o surgimento da hiponatremia, neurotoxicidade ou reacções cutâneas de hipersensibilidade. A OXC é um dos FAE com autorização para o emprego em crianças, e foi permitido o seu emprego em crianças e adultos em monoterapia ou em associação com outros FAE para o tratamento de crises epilépticas parciais com ou sem generalização secundária. Conclusões. A OXC apresenta avanços importantes na segurança e facilidade de emprego em adultos e crianças, demonstrou uma eficácia comparável aos antiepilépticos clássicos no tratamento de crises parciais, e encontra-se em vários protocolos internacionais entre os fármacos de eleição para o seu tratamento. [REV NEUROL 2006; 42: 95-113]

**Palavras chave.** Crises parciais. Epilepsia. Oxcarbazepina. Procedimentos de dosagem.