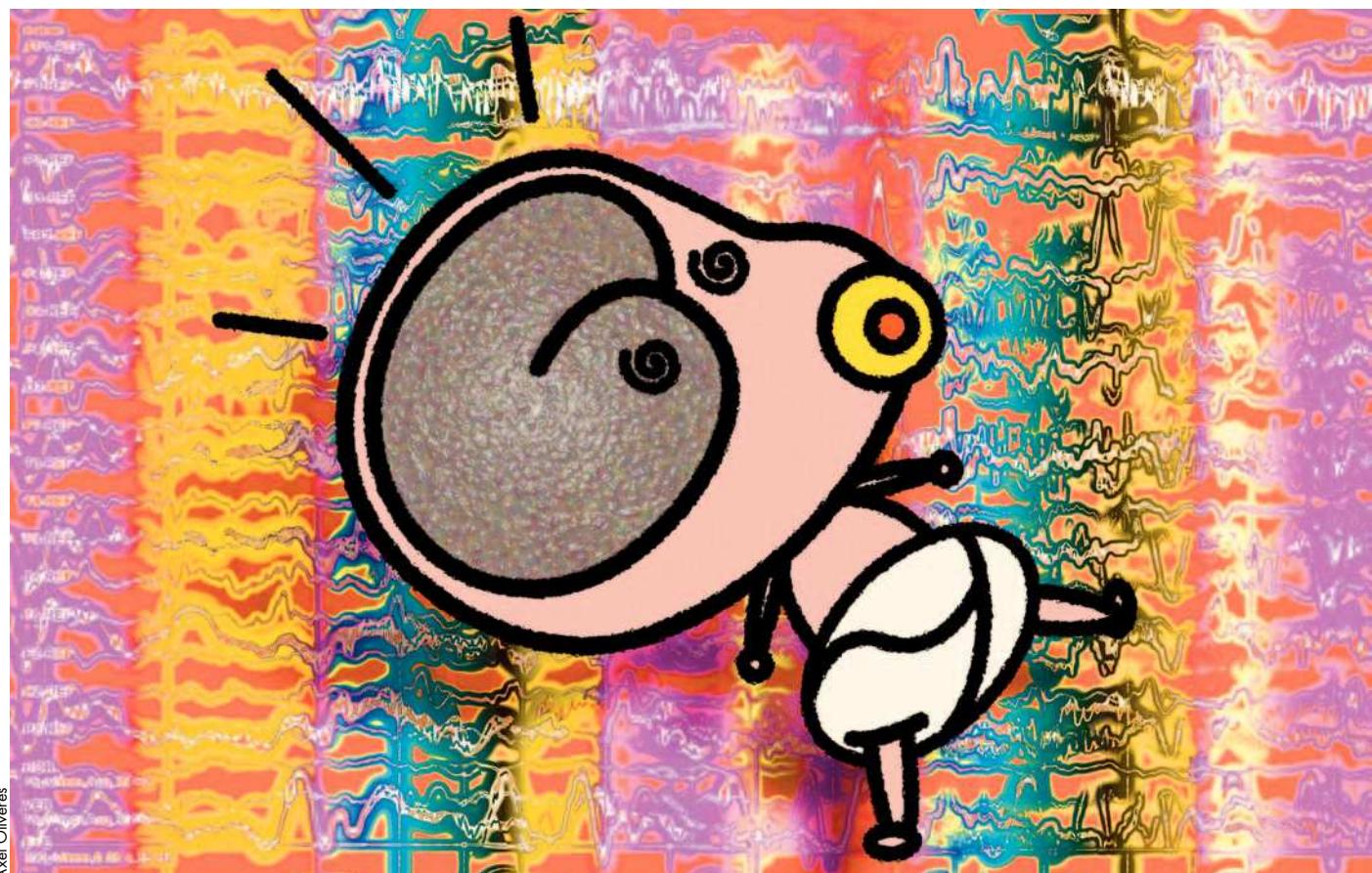


# Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia

JULIO RAMOS-LIZANA

Unidad de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.



Axel Olivares

La epilepsia es una enfermedad frecuente que afecta al 1% de la población menor de 20 años. En la infancia, la mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento inicial o alcanza finalmente una remisión prolongada, pero, por el camino, las incidencias son frecuentes: en un 20% de los casos debe recurrirse a un segundo fármaco en mono o politerapia por mal control de las crisis, en un 9% es necesario cambiar el tratamiento inicial a causa de la aparición de efectos adversos inaceptables y en un 15% es necesario el empleo de politerapia. Además, al menos un 7-10% de los pacientes presentan crisis frecuentes insuficientemente controladas por la medicación<sup>1</sup>. Debido a la necesidad de disponer de fármacos con mayor eficacia y mejor tolerabilidad, en los últimos años se ha comercializado un buen número de nuevos fármacos antiepilépticos. La oxcarbazepina (OXC), un cetoderivado de la carbamazepina, se introdujo en el mercado español en julio de 2001. A diferencia de lo que ha ocurrido con otros fármacos antiepilépticos aparecidos en los últimos años, su comercialización en nuestro país viene precedida por una amplia experiencia clínica en otros países y un apreciable número de ensayos clínicos aleatorizados (ECC) a doble ciego que avalan su eficacia y tolerabilidad.

## Puntos clave

- La OXC es eficaz en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria y en el de las crisis tónico-clónicas generalizadas.
- La OXC ha demostrado una eficacia similar a la de la carbamazepina, el ácido valproico y la fenitoína en el tratamiento con monoterapia de las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas.
- La OXC es eficaz también en politerapia, asociada a otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de pacientes con epilepsia rebelde.
- Los datos disponibles indican que la OXC es mejor tolerada que la fenitoína y la carbamazepina y probablemente igual de bien tolerada que el ácido valproico.

## Mecanismo de acción

La OXC ejerce su acción a través de un metabolito activo, un monohidroxiderivado (MHD), cuyo mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina: bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes y parece que también aumenta la conductancia del potasio y reduce las corrientes de calcio activadas por el voltaje. Las pruebas con modelos experimentales de epilepsia sugieren una buena actividad contra las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas, pero no así frente a las ausencias y crisis mioclónicas<sup>2-4</sup>.

## Farmacocinética

La OXC se absorbe casi por completo y rápidamente por vía oral, los alimentos no tienen un efecto apreciable sobre la absorción. Casi inmediatamente toda la OXC es reducida por las enzimas citosólicas hepáticas a su metabolito activo, el MHD. Un 40% del MHD se liga a proteínas plasmáticas y el 93% se inactiva por glucuronización. La concentración plasmática máxima de MHD se alcanza en 4-6 horas y su vida media es de 8-10 horas, y se logran unos valores estables en 2-3 días. Casi el 100% de la OXC se elimina por vía renal, en su mayor parte como MHD o su glucuronilconjungado. Su cinética es lineal, con concentraciones plasmáticas proporcionales a la dosis; no se ha observado autoinducción de su metabolismo como ocurre con la carbamazepina. La insuficiencia hepática no afecta a las concentraciones plasmáticas de MHD, pero éstas aumentan en la insuficiencia renal. El aclaramiento es mayor en niños de 2-5 años, por lo que se precisan dosis mayores de OXC a esta edad<sup>5,6</sup>.

## Interacciones farmacológicas

En comparación con otros antiepilepticos la OXC tiene un potencial relativamente bajo de interacciones farmacológicas. La OXC aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína hasta un 40% en pacientes tratados con dosis altas y los de fenobarbital en un 14%, disminuyendo, en cambio, los de lamotrigene en un 29% y los de carbamazepina en un 15% (si bien aumenta en un 30% los del epóxido de carbamazepina, lo cual puede dar lugar a efectos adversos). La asociación de carbamazepina, fenitoína o fenobarbital disminuye los valores de MHD en un 40, 30 y 32% respectivamente<sup>7</sup>. No se han descrito interacciones con el ácido valproico.

La OXC no tiene interacciones significativas con eritromicina, cimetidina ni warfarina, pero sí reduce la eficacia de los anti-conceptivos orales.

## Eficacia

Dos ECC a doble ciego, uno de ellos en pacientes mayores de 11 años afectados de crisis rebeldes al tratamiento médico<sup>8</sup> y otro en adultos con crisis de inicio reciente no tratados previamente<sup>9</sup> han demostrado la eficacia de la OXC en monoterapia comparada con placebo para el tratamiento de las crisis parciales. En otros 2 ECC a doble ciego<sup>10,11</sup> en los que participaron pacientes mayores de 12 años, el tratamiento con monoterapia en dosis de 2.400 mg/día fue más eficaz que el tratamiento con dosis de 300 mg/día, una dosis considerada subterapéutica.

Varios ECC a doble ciego han comparado la eficacia de la OXC en *monoterapia* con la de otros antiepilepticos clásicos. Dos de ellos la compararon con la carbamazepina: en el primero<sup>12</sup> participaron 40 adultos con crisis parciales, previamente tratados con fenitoína, en los cuales el tratamiento había fracasado por control insatisfactorio de las crisis epilépticas o aparición de efectos indeseables; en el segundo<sup>13</sup> se incluyeron 235 pacientes mayores de 15 años con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas de diagnóstico reciente. Ambos concluyeron que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre la OXC y la carbamazepina. Otro ECC a doble ciego<sup>14</sup> comparó el tratamiento en monoterapia con OXC frente al tratamiento con ácido valproico en 294 pacientes mayores de 15 años con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas de reciente diagnóstico. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la eficacia. Dos ECC a doble ciego compararon la eficacia de la OXC con la de la fenitoína en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas de diagnóstico reciente, en uno de ellos<sup>15</sup> participaron 287 adultos y en el otro<sup>16</sup> 193 pacientes de 5 a 18 años de edad. Ninguno de los dos estudios encontró diferencias significativas en la eficacia. *Por lo tanto, varios ECC a doble ciego muestran que la OXC tiene una eficacia similar a la de la carbamazepina, el ácido valproico y la fenitoína en el tratamiento con monoterapia de las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas.*

Un ECC a doble ciego en el que participaron 692 pacientes mayores de 15 años<sup>17</sup> demostró una mayor eficacia de OXC frente a placebo en el tratamiento con *politerapia* de la epilepsia parcial. Se probaron dosis de 600, 1.200 y 2.400 mg/día. La tasa de pacientes con una reducción del número de crisis mayor del 50% fue del 27, 41, 50 y 13%; con 600, 1.200, 2.400 mg/día y placebo, respectivamente. Este estudio muestra que una dosis de 1.200 mg/día es eficaz en la mayoría de los casos, si bien puede conseguirse una discreta mejoría de la eficacia aumentando la dosis a 2.400 mg/día. En niños, un ECC a doble ciego<sup>18</sup> realizado con 267 pacientes de edades comprendidas entre los 3 y 17 años, con crisis parciales rebeldes al tratamiento, demostró también la eficacia de la OXC en politerapia frente a placebo en dosis de 30-50 mg/kg/día. Es interesante comentar que en este estudio la OXC se empleó en la mitad de los casos asociada a la carbamazepina. *Así pues, la OXC también se ha mostrado eficaz en el tratamiento con politerapia de los pacientes con epilepsia rebelde a los tratamientos previos.*

No hay experiencia con el empleo de la OXC en niños menores de 2 años de edad.

## Tolerabilidad

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con OXC son somnolencia, cefalea, vértigo, diplopía, ataxia, náuseas, vómitos, fatiga y exantema alérgico. La mayoría de ellos son transitorios y se producen durante la fase inicial de ajuste de la dosis. No se ha descrito toxicidad relevante en el ámbito renal, hepático o hematológico, por lo que, según el laboratorio, no son necesarios controles analíticos periódicos. En los ECC publicados, los efectos adversos obligaron a la supresión del tratamiento en hasta el 15% de los pacientes tratados con monoterapia y en un 10-20% de los tratados con politerapia. Como era de esperar, los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con politerapia.

En comparación con la carbamazepina, un ECC a doble ciego<sup>12</sup> encontró una incidencia significativamente menor de efectos adversos con la OXC, si bien los autores comentan que no se produjeron abandonos del tratamiento en ninguno de los dos grupos y que, en la fase de mantenimiento, ambos fármacos fueron igualmente bien tolerados. Otro ECC a doble ciego<sup>13</sup>, con un mayor número de pacientes, no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia global de efectos adversos, pero sí en la de efectos adversos graves que obligaron a la supresión del tratamiento, que fue menor en el grupo de pacientes tratados con OXC.

En comparación con la fenitoína, un ECC en niños<sup>16</sup> y otro en adultos<sup>15</sup> encontraron una mayor tasa de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos en los pacientes tratados con fenitoína.

En comparación con el ácido valproico, un ECC a doble ciego<sup>14</sup> encontró una mayor tasa de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos en los pacientes tratados con OXC, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

*Por tanto, los datos disponibles indican que la OXC es mejor tolerada que la fenitoína y la carbamazepina y, probablemente, igual de bien tolerada que el ácido valproico.*

Se ha encontrado hiponatremia < 135 mmol/l en un 21,5% y < 125 mmol/l en un 2,7% de los pacientes tratados con OXC. La hiponatremia es menos frecuente en niños (se han encontrado concentraciones de sodio de < 125 mmol/l tan sólo en 0,4% de los casos) y más frecuente cuando se emplean dosis altas. El laboratorio aconseja el control de las concentraciones de sodio únicamente en los pacientes con enfermedades que predispongan a la hiponatremia, cuando se empleen diuréticos concomitantemente o cuando aparezcan síntomas sugestivos de hiponatremia como astenia, laxitud, cefalea, apatía, inapetencia o lentitud mental.

De especial relevancia, ya que su aparición obliga a la supresión del tratamiento, es la incidencia del exantema alérgico, que en la mayoría de los estudios se ha observado en menos del 5% de los casos. Esta cifra parece menor que la informada con la carbamazepina, pero únicamente un estudio<sup>13</sup> ha comparado directamente la incidencia del exantema con ambos fármacos, que fue del 16% con carbamazepina y del 10% con OXC. Se estima que la probabilidad de sensibilidad cruzada a la OXC en pacientes con exantema por carbamazepina es del 30%.

## Posología

La OXC se comercializa en España, con el nombre de Trileptal® en comprimidos fraccionables de 300 y 600 mg. Desde hace poco está disponible además una presentación en suspensión oral (60 mg/ml) que supone una importante ventaja para su empleo en la edad pediátrica.

En pacientes adultos, el laboratorio aconseja comenzar con una dosis de 600 mg/día dividida en 2 dosis diarias y aumentar un máximo de 600 mg/día cada semana hasta lograr una buena respuesta clínica. En adultos y niños mayores, las dosis medias empleadas en monoterapia en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico en los ECC publicados fueron de 1.200 mg/día, con un intervalo de entre 600 y 2.400 mg/día<sup>9,13-15</sup>. *Parece, por tanto, razonable comenzar con una dosis de mantenimiento de 1.200 mg/día y aumentarla en caso necesario.*

En niños, el laboratorio recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 8-10 mg/kg/día, dividida en 2 dosis diarias, y aumentarla hasta un máximo de 10 mg/kg/día en intervalos semanales hasta alcanzar una buena respuesta clínica. En el único estudio sobre monoterapia en epilepsia de diagnóstico reciente se empleó una dosis media de 19 mg/kg/día<sup>16</sup>. En niños con epilepsia rebelde al tratamiento se han empleado, en politerapia, dosis de 30-50 mg/kg/día<sup>18</sup>. *Por tanto, lo más aconsejable parece ser iniciar el tratamiento con una dosis de mantenimiento de 20 mg/kg/día y aumentar, en caso necesario, hasta un máximo de 50 mg/kg/día.*

En niños menores de 5 años, el aclaramiento del fármaco es mayor y parecen necesarias dosis un 30% mayores. En un estudio retrospectivo sobre niños con epilepsia rebelde<sup>19</sup> se empleó una dosis media de 37 mg/kg/día en los niños mayores de 7 años y de 56 mg/kg/día en los menores de 7 años.

En los ECC, el fármaco se ha empleado en 2 o 3 dosis diarias. No se han descrito diferencias entre una u otra pauta, el laboratorio aconseja emplear 2 dosis diarias.

## Costo

El análisis de costos resulta complejo, porque las dosis de antiepilepticos empleadas son variables y deben tenerse en cuenta las diferentes marcas comerciales y presentaciones, así como los costos de los controles analíticos y los costos directos e indirectos de los efectos adversos que se produzcan. No obstante, como orientación, y atendiendo únicamente al precio del fármaco, el tratamiento con OXC es varias veces más caro que el tratamiento con ácido valproico o un preparado genérico de carbamazepina, pero más barato que el tratamiento con lamotrigine o topiramato.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Ramos Lizana J, Cassinello García E, Carrasco-Marina LL, Vázquez López M, Martín González M, Muñoz Hoyos A. Remisión de la epilepsia tras el comienzo del tratamiento: estudio prospectivo en la infancia. Rev Neurol 2001;33:1021-6.
2. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann KF. Oxcarbazepine: mechanisms of action. Epilepsia 1994;35(Suppl 3):59S.
3. Wamil AW, Portet C, Jensen PK, Schmutz M, McLean MJ. Oxcarbazepine and its monohydroxy metabolite limit action potential firing by mouse central neurons in cell culture. Epilepsia 1991;32(Suppl 3):60S.
4. Schmutz M, Brugge F, Gentsch C, McLean MJ, Olpe HR. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. Epilepsia 1993; 34(Suppl 5):4750S.
5. Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. Epilepsia 1995;35(Suppl 3):103S.
6. Tecoma ES. Oxcarbazepine. Epilepsia 1999;40(Suppl 5):37S-46S.
7. Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. Epilepsia 1994;35(Suppl 3):149S.
8. ● Schachter SC, Vázquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrill DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. Neurology 1999; 52:732-7.
9. Sachdeo RG, Edwards K, Hasegawa H. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with recent onset partial epilepsy [abstract]. Neurology 1999; 52(Suppl 2):391A.

10. 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.
11. Sachdeo RC, Beydoun A, Schachter SC, Vázquez B, Schaul N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001; 57:864-71.
12. 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.
13. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K (The Scandinavian Oxcarbazepine Study Group). A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
14. Christe W, Kramer G, Vigoni U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451-60.
15. Bill PA, Vigoni U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195-204.
16. Guerreiro MM, Vigoni U, Pohlmann H, De Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27:205-13.
17. 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.
18. Glauser TA, Nidro M, Sachdeo T, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000; 54:2237-44.
19. Gaily E, Granström ML, Liukkonen E. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy in children and adolescents with intellectual disability. *J Intel Disab Res* 1998;42(Suppl 1):415S.

## Bibliografía recomendada

Christe W, Kramer G, Vigoni U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451-60.

*ECC a doble ciego que compara la OXC con el ácido valproico en monoterapia en 249 adultos con crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas de diagnóstico reciente. No encuentra diferencias significativas en la eficacia ni en la tasa de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos.*

Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K (The Scandinavian Oxcarbazepine Study Group). A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.

*ECC a doble ciego que compara la OXC con la carbamazepina en monoterapia en 235 adultos con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas de diagnóstico reciente. No se encontraron diferencias en la eficacia ni en la incidencia global de efectos adversos, pero la OXC produjo una menor incidencia de efectos adversos graves.*

Guerreiro MM, Vigoni U, Pohlmann H, De Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27: 205-13.

*ECC a doble ciego que compara la OXC con la fenitoína en monoterapia en 193 pacientes de 5-18 años con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, de diagnóstico reciente. No se encontraron diferencias en la eficacia con el empleo de dosis medias de OXC de 19 mg/kg/día, pero la tasa de abandonos por efectos adversos fue mayor con la fenitoína.*

Glauser TA, Nidro M, Sachdeo T, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54:2237-44.

*ECC a doble ciego y controlado con placebo en 267 niños, de 3-17 años y con crisis parciales rebeldes al tratamiento, que demuestra la eficacia de la OXC en politerapia en dosis de 30-46 mg/kg/día.*

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.

*ECC a doble ciego y controlado con placebo, de 4 grupos paralelos (placebo, 600, 1.200 y 2.400 mg/día) en 694 pacientes adultos con crisis parciales rebeldes. Este estudio muestra la eficacia de la OXC en politerapia. La tasa de pacientes con una reducción del número de crisis mayor del 50% fue del 27, 41, 50 y 13% con dosis de 600, 1.200, 2.400 mg/día y placebo, respectivamente.*

Herranz JL, Argumosa A. Características e indicaciones de la oxcarbazepina. *Rev Neurol* 2002;35(Supl 1):101S-9S.

*Una buena revisión general del tema en español.*