

VARIABILIDAD FARMACOCINETICA DE OXCARBAZEPINA EN PACIENTES EPILEPTICOS*

MARIA SYLVIA VIOLA¹, MARIA ANGELICA BERCELLINI², PATRICIA SAIDON², MODESTO C. RUBIO¹¹ Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,² División de Neurología y Laboratorio Central, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires

Resumen El objetivo de este trabajo fue analizar la farmacocinética poblacional de la oxcarbazepina (OCBZ) a partir de la determinación sérica de su metabolito activo monohidroxilado (MHD). Se estudió una población de pacientes con epilepsia sintomática y criptogénica en monoterapia con OCBZ por vía oral por lo menos durante tres semanas. Las medias de la dosis de OCBZ, la edad y el peso de la población fueron 17.9 ± 7.8 mg/kg/día, 35.6 ± 16.4 años y 70.3 ± 19.2 kg, respectivamente. Se extrajeron muestras de sangre antes de la primera dosis de la mañana para la determinación por HPLC del MHD. La relación de la concentración sérica del MHD con la dosis de OCBZ fue lineal ($r = 0.844$, $p < 0.001$). La concentración esperada del MDH (mg/l) se calculó como 0.85 por la dosis de OCBZ (mg/kg). Se observó una correlación lineal significativa entre la concentración de MHD observada y la esperada para cada paciente. El clearance (Cl/F) de MHD calculado fue de 4.05 ± 1.69 l/h, con un coeficiente de variación del 41%. Este parámetro fue independiente de la dosis, la edad y el peso de los pacientes y sigue una distribución no normal. El efecto de otros fármacos antiepilépticos se analizó por comparación entre las medianas del Cl/F de los grupos de comedición y la mediana de los monomedicados con OCBZ, no se observaron diferencias significativas. Estos resultados pueden ser de utilidad para estimar *a priori* la dosificación de OCBZ e individualizar la terapia.

Abstract *Pharmacokinetic variability of oxcarbazepine in epileptic patients.* The aim of this study was to analyze the population pharmacokinetics of oxcarbazepine (OCBZ) measuring the serum level of its active metabolite, monohydroxylated oxcarbazepine (MHD). We studied a group of patients with symptomatic and cryptogenic epilepsy treated with OCBZ monotherapy orally, at least for 3 weeks. The mean doses, age and weight of the patients were 17.9 ± 7.8 mg/kg/day, 35.6 ± 16.4 years and 70.3 ± 19.2 kg, respectively. Blood samples were taken before the first morning dose of OCBZ and MHD levels were determined by HPLC. A linear relationship was found between OCBZ dose and MHD serum level ($r = 0.844$, $p < 0.001$). The MHD serum concentration (mg/l) can be predicted as $0.85 \times$ OCBZ dose (mg/kg). There was a significant correlation between observed and predicted MHD concentrations for each patient. The mean MHD clearance (Cl/F) calculated was 4.05 ± 1.69 l/h, with a coefficient variation of 41%. It was independent of dose, age and weight and followed a non normal distribution. The half-life of MHD was 10.50 ± 3.17 hours. The influence of other antiepileptic drugs on MHD pharmacokinetics was analyzed by comparing the Cl/F medians from groups of patients receiving concomitant drugs with OCBZ monotherapy group where no significant differences were found. The results can be used to estimate *a priori* OCBZ doses, in order to individualize the treatment.

Key words: oxcarbazepine, OCBZ, MHD, population pharmacokinetics

En la actualidad para optimizar el control terapéutico de un fármaco es posible utilizar estrategias farmacocinéticas que permiten reconocer y controlar la variabilidad en la respuesta. Para ello el conocimiento de la relación entre la dosis, la concentración y la respuesta del fármaco es esencial, porque la eficacia y seguridad son sensibles al aumento de la variabilidad¹.

La farmacocinética poblacional estima los valores promedio de los parámetros cinéticos, como el clearance, volumen de distribución y biodisponibilidad y además, evalúa la variabilidad de la población en estudio. En contraste con los métodos tradicionales, en los que se toman muchas muestras plasmáticas de pocos individuos, los métodos poblacionales necesitan sólo pocas muestras de cada individuo en un gran número de pacientes². Este tipo de análisis ha incrementado en los últimos años sobre todo para los fármacos de reciente aparición en el mercado, ya que permite con sus resultados optimizar la respuesta terapéutica³.

En este trabajo se estudió la farmacocinética poblacional de la oxcarbazepina (OCBZ), un anticonvulsivante aprobado en nuestro país en 1994 y que recientemente ha sido aprobado por la Food and Drug

Recibido: 27-IV-2000

Aceptado: 26-VII-2000

* Estos resultados fueron presentados en la Reunión Anual de Investigación Clínica, Noviembre 1997, Mar del Plata

Dirección postal: Dra. María Sylvia Viola, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4964-8265 e-mail: msviola@huemul.ffyb.uba.ar

Administración de los EE.UU.⁴. La OCBZ es un cetohomólogo de la carbamazepina (CBZ), que posee un perfil metabólico diferente de mayor tolerancia que la CBZ, dado que no se metaboliza al epóxido activo responsable de algunos de los efectos adversos. La OCBZ actúa como una prodroga porque se reduce rápidamente y por completo a su metabolito monohidroxilado (MHD), que es activo farmacológicamente^{5, 6}.

Se analizaron muestras séricas de MHD en pacientes epilépticos con el objetivo de calcular los parámetros farmacocinéticos y analizar la variabilidad farmacocinética de la OCBZ en nuestra población.

Materiales y métodos

Fuente de datos

En este estudio observacional, se realizaron determinaciones de la concentración sérica de MHD provenientes de pacientes con diagnóstico de epilepsia sintomática y criptogénica del Hospital Ramos Mejía.

Todos los pacientes estaban medicados con OCBZ vía oral, desde por lo menos un mes previo, para asegurarse que las concentraciones plasmáticas estuvieran en el estado estacionario. El cumplimiento del tratamiento se corroboró mediante interrogatorio al paciente. Se analizaron muestras de pacientes con tratamiento en monoterapia con OCBZ y de pacientes que estaban recibiendo OCBZ más otros anticonvulsivantes como: fenobarbital (FB) 8 pacientes, difenilhidantoína (DFH) más fenobarbital (5 pacientes), lamotrigina (LMT) 16 pacientes y clonazepam (CNZ) 10 pacientes. Las características de los pacientes, edad, peso, sexo, dosis de OCBZ y concentración sérica de MHD media se muestran en la Tabla 1. En el panel superior se encuentran los datos de la población de pacientes monomedicados con OCBZ y en el panel inferior los de los comedidos con otros anticonvulsivantes. Aquellos pacientes que recibieron diferentes dosis de OCBZ o a los que en algún momento se les agregó otra medicación fueron considerados para el análisis como nuevos pacientes.

Las muestras de sangre para la determinación de MHD, se extrajeron por la mañana a los pacientes en ayunas, antes de la administración de la próxima toma de la medicación, para que la concentración sérica represente la más baja entre cada dosis, comúnmente llamada el valle de la medicación.

Determinación de MHD

La concentración sérica de MHD fue determinada por HPLC. Se utilizó un cromatógrafo Líquido Shimatzu LC-10 AS, con inyector de muestras manual a volumen fijo 20 µl. Se utilizó un detector UV-visible Shimatzu SPD-10 A, integrador Shimatzu CR6[®].

Condiciones cromatográficas: Columna Phenomenex IB SIL 5 C18, 150 x 4.6 mm, fase móvil acetonitrilo: buffer fosfato (70:30, v/v), temperatura de trabajo: ambiente, flujo: 1.2 ml/min. Los anticonvulsivantes se detectaron a una longitud de onda de 220 nm y 290 nm según correspondiera, no existiendo interferencia en la detección del MHD con FB, DFH o L.M.T.

Reactivos y soluciones estándares: el acetonitrilo fue grado HPLC de Baker L.D., el buffer fosfato se preparó con KH₂PO₄ y Na₂HPO₄, 12H₂O de Mallinkrodt. Se utilizaron soluciones estándares de MHD: 20 mg/l, FB 24 mg/l, DFH 15 mg/l y LMT 4 mg/l. Como estándar interno se utilizó OCBZ 28.8 mg/l en acetonitrilo.

Los estándares séricos y las muestras se sometieron a una extracción proteica con acetonitrilo en partes iguales con el

TABLA 1.- Características de los pacientes medicados con OCBZ

	Media ± DS	Rango	
Número de pacientes monomedicados	30		
Hombres	18		
Mujeres	2		
Determinaciones de MHD	40		
Edad (años)	35.6 ±	16.4	11.0-86.0
Peso corporal (kg)	70.3 ± 19.2		37.0-110.0
Dosis de OCBZ (mg/día)	17.9 ± 7.8		6.1-39.3
Concentración sérica de MHD (mg/l)	14.43 ± 7.98		3.50-35.00
Número de pacientes comedidos	26		
Hombres	18		
Mujeres	8		
Determinaciones de MHD	42		
Edad (años)	37.3 ± 8.4		17.0-56.0
Peso corporal (kg)	71.4 ± 14.0		54.0-105.0
Dosis de OCBZ (mg/día/kg)	20.8 ± 7.4		5.0-33.8
Concentración sérica de MHD (mg/l)	15.95 ± 6.99		3.70-31.00

plasma y posterior centrifugación durante 5 minutos a 3 000 rpm.

La concentración mínima detectable fue 2.0 mg/l, la linealidad se mantuvo hasta 70 mg/l (r = 0.99, p < 0.01). La recuperación del proceso de extracción fue del 98%.

Análisis farmacocinético

La OCBZ se comporta como una prodroga que es convertida rápidamente a MHD, por lo cual se analizó la farmacocinética del MHD en el estado estacionario. Se aplicó un modelo monocompartmental, considerando que el metabolito formado se distribuye instantáneamente o por lo menos muy rápido en todos los tejidos y que se elimina del compartimiento central con una cinética de eliminación de primer orden⁵. El clearance se despejó de la siguiente ecuación:

$$C_{ij}^{ss} = D_{ij} / \tau \times Cl_{ij} \quad (1)$$

Donde:

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

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

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

τ = intervalo de dosificación, expresado en horas.

El tiempo de semivida sérica (t_{1/2ij}) de MHD se calculó de acuerdo a la ecuación:

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

Donde:

Vd_i = Volumen de distribución aparente para el paciente i, se tomó el valor de bibliografía 0.8 l/kg⁶, multiplicado por el peso de cada paciente (P_i).

Resultados

Relación dosis-concentración

La Fig. 1A muestra la concentración sérica de MHD en el valle, en función de la dosis diaria de OCBZ (mg/kg/día) en pacientes monomedicados, en el estado estacionario. Se puede observar un aumento proporcional de la concentración de MHD al aumentar la dosis de OCBZ, $r = 0.844$, $r^2 = 0.70$, $p < 0.001$, en un rango de 5 a 40 mg/kg/día. Se verificó en 7 pacientes la respuesta

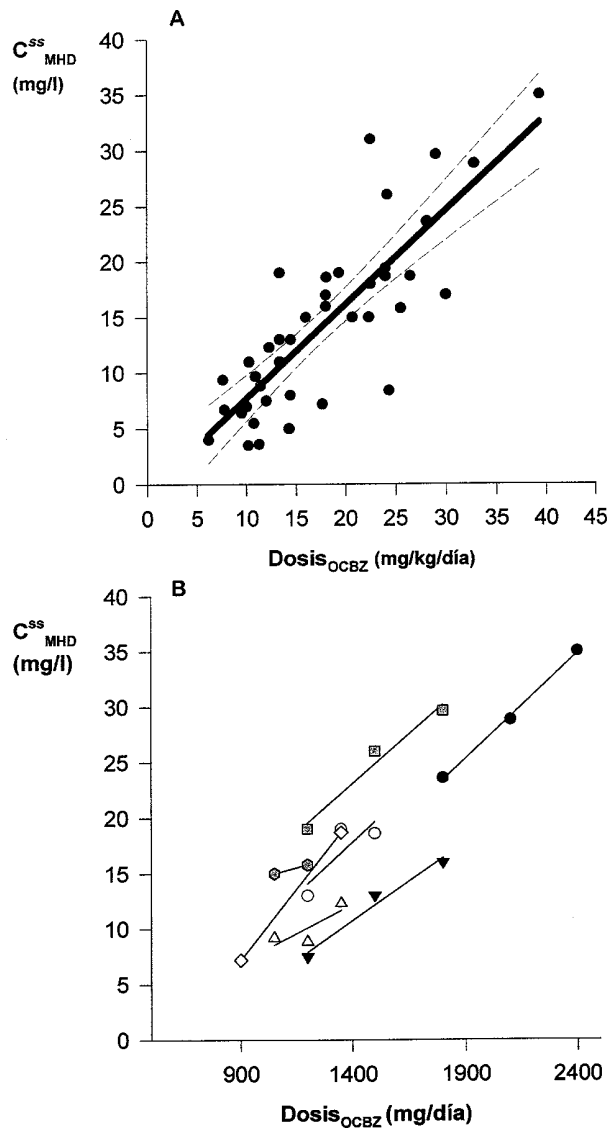


Fig. 1. A. Relación entre la dosis de OCBZ y la concentración sérica de su metabolito MHD, para 40 determinaciones séricas. B. Relación para 7 pacientes tratados con dosis diarias crecientes de OCBZ y la concentración sérica de MHD, cada paciente está representado por un símbolo con sus correspondientes iniciales.

lineal de la concentración sérica de MHD al aumentar la dosis, Fig. 1B.

Del ajuste de esta recta entre la dosis de OCBZ y la concentración plasmática MHD se obtuvo una pendiente de 0.85. Este valor multiplicado por la dosis de OCBZ permite calcular la concentración de MHD en el estado estacionario ($C_{observada}^{ss}$) sabiendo la dosis y el peso de cada paciente⁷. En este caso, la concentración esperada se relacionó linealmente con la concentración observada ($C_{observada}^{ss}$) de cada paciente, Fig. 2, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$C_{observada}^{ss} = 0.997 \text{ mg/l} + C_{esperada}^{ss} \cdot 0.7579, (r = 0.83, r^2 = 0.68, p < 0.0001).$$

Clearance de MHD

El Cl/F de MHD fue calculado según la ecuación 1. Los valores de la media y desvío estándar fueron 4.05 ± 1.69 l/h, la mediana de 3.85 l/h, en un rango entre 2.27 y 10.41 l/h. A partir de este resultado y considerando el volumen de distribución de 0.8 l/kg⁶, se calculó el tiempo de semivida plasmática ($+ 1/2$) del MHD, ecuación 2, que fue de 10.50 ± 3.17 horas.

La Fig. 3 muestra la relación del Cl/F del MHD con la edad, el peso y la dosis de los pacientes. No se estableció relación lineal entre el Cl/F y las características de los pacientes como la edad y el peso (Fig. 3A y 3B). El Cl/F de MHD fue independiente de la dosis (Fig. 3C).

El análisis de la frecuencia de aparición del Cl/F de MHD, Fig. 4, indica que los valores de este parámetro

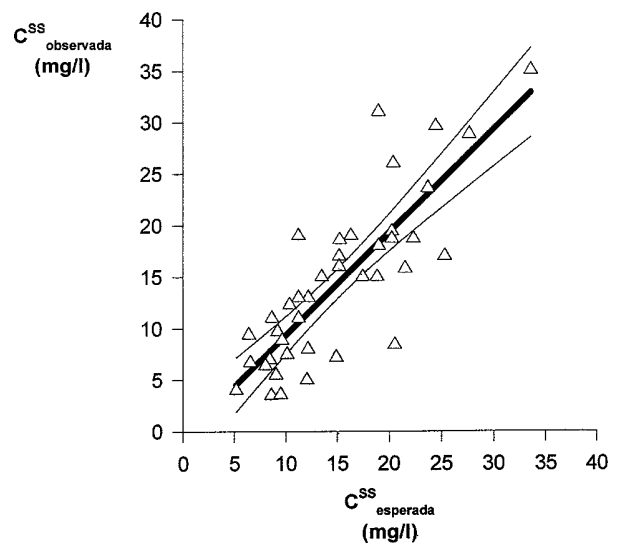


Fig. 2.- Relación entre la concentración de MHD observada ($C_{observada}^{ss}$) y la esperada ($C_{esperada}^{ss}$) para los pacientes monomedicados

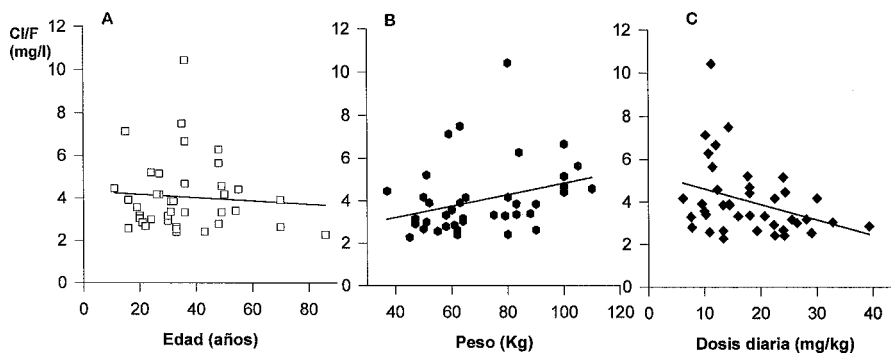


Fig. 3.- Influencia de las características de la población y de la dosis en el clearance de MHD. A. Relación de Cl/F de MHD y la edad. B. Relación de Cl/F de MHD y peso. C. Relación de Cl/F de MHD y dosis.

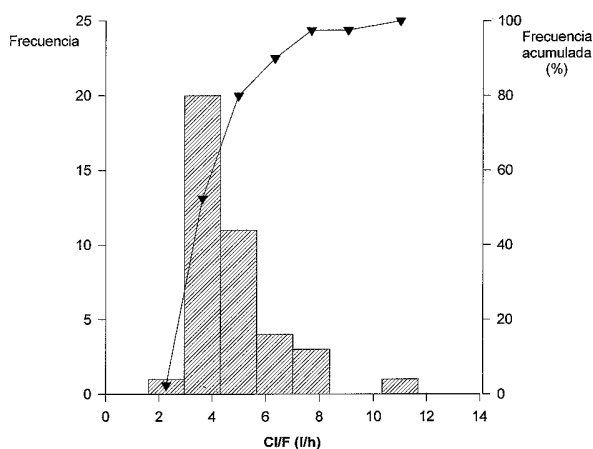


Fig. 4.- Distribución del Cl/F de MHD en pacientes monomedicados con OCBZ.

no siguen una distribución normal (Test de la normalidad de Shapiro Wilk, $p < 0.01$).

Efecto de la comedicación

El efecto de la comedicación se evaluó por comparación entre las medianas del clearance aparente de MHD en pacientes monomedicados con OCBZ y los cuatro grupos que recibieron otros anticonvulsivantes.

El Cl/F de MHD para los distintos grupos de comedicación expresado en medianas y rango fueron: grupo FB: 4.12 l/h (rango 1.56-10.13), grupo DFH más FB: 4.76 l/h (rango 3.13-12.50), grupo LMT: 3.71 l/h (rango 1.67-5.63) y grupo clonazepan: 3.55 l/h (rango 2.11-5.00). Estos resultados se compararon con la mediana del Cl/F de MHD de los pacientes monomedicados con OCBZ, mediana y rango igual a 3.85 l/h (2.27-10.41), en dichas comparaciones no se observaron diferencias significativas (test Kruskal-Wallis, $p = 0.22$).

Discusión

Para optimizar la terapéutica con un fármaco, es útil estudiar el comportamiento farmacocinético adquirido durante la experiencia clínica, con el objeto de determinar la variabilidad de la respuesta en la población blanco². El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la farmacocinética de MHD en el estado estacionario, relacionarla con las covariables (edad, sexo y peso) de pacientes epilépticos medicados con OCBZ.

En nuestra población de pacientes monomedicados se observó dependencia lineal entre la dosis de OCBZ y la concentración de su metabolito, el MHD, para el rango de dosis analizadas^{7,8}. Además, el tiempo de semivida plasmática del MHD en el estado estacionario fue 10.50 horas^{9, 10}. Los resultados presentados demuestran que la farmacocinética de la OCBZ en el estado estacionario de nuestra población, son comparables con los resultados de los estudios de OCBZ de dosis única y múltiples en voluntarios sanos⁹.

El clearance es uno de los parámetros farmacocinéticos más importantes, ya que indica cuánto del fármaco se está eliminando y cómo deberá ser la frecuencia de administración de dicho fármaco. Este involucra todos los mecanismos de depuración del organismo y es uno de los parámetros farmacocinéticos que tiene mayor variabilidad¹. En general, los anticonvulsivantes clásicos, como la carbamazepina, son fármacos que tienen características farmacocinéticas particulares, con alta variación en su clearance y por lo tanto en su dosificación¹¹. Por eso, es importante saber las variables que pueden influenciar a un nuevo antiepiléptico como la OCBZ. En la población de pacientes monomedicados con OCBZ y con los métodos utilizados, el coeficiente de variación del clearance aparente del MDH fue del 41%.

En nuestro estudio el Cl/F en el estado estacionario fue independiente de la edad de los pacientes teniendo

en cuenta que el rango estudiado en este caso está entre 11 y 86 años, con una media de 35.6 años. Pocos son los antecedentes de la farmacocinética de la OCBZ en ancianos y no hay informes en los niños^{6, 9}. No se puede descartar que estas poblaciones se comporten de forma diferente debido a los reconocidos cambios en el metabolismo.

Al analizar el CI/F en función de la edad, el peso y la dosis, se observaron 6 pacientes que presentaron más de una desviación estándar del valor medio; esto podría indicar la existencia de subpoblaciones¹². Este estudio sería un buen punto de partida para analizar poblaciones menos estudiadas y corroborar la existencia de diferentes subpoblaciones por métodos más complejos como estimaciones no paramétricas¹².

El efecto de la comedición con otros anticonvulsivantes sobre la farmacocinética de la OCBZ fue analizado en forma global mediante comparación de los valores de clearance del MHD. La OCBZ está relacionada químicamente con la carbamazepina, pero posee diferente metabolismo, porque es convertida por reductasas (más del 70% de la dosis) a su metabolito activo MHD. Este paso no es alterado por otros anticonvulsivantes^{13, 14}. Otro de los caminos metabólicos de la OCBZ incluye la N-conjugación del glucurónido. La OCBZ tiene baja capacidad de inducción metabólica, sólo se afecta levemente a la isoenzima CYP3A4⁵.

Cuando comparamos el clearance de MHD de los pacientes en monoterapia con los comedidos con otros anticonvulsivantes, no se observaron diferencias significativas, al igual que otros autores^{13, 14}. Pero no debe descartarse la posibilidad de que los inductores enzimáticos como el fenobarbital afecten el metabolismo de la OCBZ a pesar de que no se observa relevancia clínica en este efecto¹⁵.

Los resultados indican que en la población de pacientes epilépticos, las estimaciones a partir de la concentración sérica del MHD son un buen punto de referencia para la dosificación de la OCBZ, por la respuesta lineal con el aumento de la dosis y la variabilidad observada.

Bibliografía

1. Peck CC, D'Argenio Z, Rodman JH. Chapter 3, Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens 1990. Evand W, Tozer T (eds), *In: Clinical Pharmacokinetics*, Vancouver: Applied Pharmacokinetics Press, 1990.
2. Aarons L. Population pharmacokinetics: Theory and practice. *Br J Pharmacol* 1991; 32: 669-70.
3. Jackson KA, Rosenbaum SE. The application of population pharmacokinetics to the drug development process. *Drug Dev Ind Pharm* 1998, 24: 1155-62.
4. Drug approvals for January 2000. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, USA.
5. Lloyd P, Flesch G, Dietele W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3) S10-3.
6. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S37-46.
7. Augusteijn R, Van Parys JAP. Oxcarbazepine (Trilep-tal, OXC) Dose-concentration relationship in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990; 82 (Suppl) 133: 37.
8. Larkin JG, McKee PJL, Forrest G, et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 65-71.
9. Grant S, Faulds D. Oxcarbazepine. *Drugs* 1992; 43: 873-88.
10. Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: Comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (Suppl 1) 73-81.
11. Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine care patients. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 103-13.
12. Jelliffe R, Schumitzky A, Bayard D, et al. Model-Based, Goal Oriented, Individualised Drug Therapy. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 57-77.
13. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interaction of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 309-24.
14. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interaction between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 470-93.
15. May TW, Rambeck B, Jürgens U. Influence of oxcarbazepine and methsumixide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 175-81.

- - -

Si jeunesse savait; si vieillesse pouvait.

Si la juventud supiera; si la vejez pudiera.

Henri Estienne (1531-1594)

Les Prémices, 1594