

Influencia del sexo, la edad, la dosis y la concentración sérica sobre la farmacocinética de la carbamacepina

Andrés Durán Ferreras

Alberto Sánchez Romero

Introducción

La carbamacepina (CBZ) se introdujo a principios de la década de 1.960 como antidoloroso (para una situación muy concreta, la neuralgia del trigémino) y como antiepiléptico (para diferentes tipos de epilepsia).

Posteriormente se amplió su utilización para otros síndromes dolorosos, la esclerosis múltiple y algunas patologías psiquiátricas (tratamiento de las crisis de manía y prevención de las fases depresivas de la enfermedad bipolar).

A la CBZ se le puede aplicar el conocido aforismo *Quien resiste, gana*. En efecto, casi 50 años después de su incorporación a la Terapéutica, y al contrario que otros medicamentos aparecidos posteriormente a ella, sigue aún ocupando un sitio preferente en el tratamiento de las enfermedades para las que se comenzó a emplear.

Justificación del estudio

La farmacocinética de la CBZ (es decir, *lo que le pasa al medicamento desde que entra en el organismo hasta que sale del mismo*) es controvertida. Dicho de otra forma, los especialistas no se ponen de acuerdo respecto a sus características propias. Por otro lado, uno de sus parámetros farmacocinéticos (la concentración sérica) sufre grandes variaciones por la influencia de factores muy variados.

Las consecuencias de ello se resumen en 2 situaciones clínicas negativas para el paciente: pérdida de eficacia y riesgo de aparición de efectos adversos.

Por tanto, profundizar en el estudio de la cinética de la CBZ no es un mero academicismo, sino una demanda de los clínicos para usar mejor y con más seguridad este medicamento. Una forma de profundización es estudiar la cinética de la CBZ en una población que no presente los factores que la distorsionan, excepto los inherentes a la propia población: edad y sexo de los pacientes, y dosis y concentración sérica de la CBZ.

Objetivos

1. Valorar la influencia del sexo y la edad de los pacientes, y de la dosis y la concentración sérica total de la CBZ sobre los parámetros farmacocinéticos fracción libre (Fl), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) e índice nivel dosis (N/D) de dicho antiepiléptico.

2. Comprobar si alguno de estos parámetros farmacocinéticos puede ser utilizado como indicador del cumplimiento de la medicación.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en el año 2.005 en el Hospital Universitario “Virgen Macarena”. Se trataba de un estudio farmacocinético prospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes epilépticos (63) tratados en monoterapia con CBZ (31 mujeres y 32 hombres). De cada uno de ellos se obtuvo verbalmente el consentimiento informado para participar en el estudio.

Las características demográficas y posológicas de los pacientes se encuentran en la Tabla siguiente:

Edad, peso y dosis de los pacientes (n= 63)

Pacientes	X	DE	IC 95%
Edad (años)	24,3	17,8	19,8-28,8
Peso (Kg)	52,1	20,6	46,9-57,3
Dosis (mg)	726,2	222,0	696,0-757,0
Dosis (mg/Kg)	15,8	6,0	15,0-16,7

X= promedio

DE= desviación estándar

IC= intervalo de confianza

De cada paciente se extrajeron 2 muestras de 5 ml de sangre por la mañana, 12 (primera) y 15 horas después (segunda) de la última toma de CBZ (en la noche anterior).

La determinación analítica de la concentración sérica total (Cst) de CBZ en ambas muestras se hizo mediante inmunoanálisis de polarización fluorescente. La misma técnica se utilizó para determinar la concentración sérica libre (Csl) de CBZ, en 1 ml del ultrafiltrado que se obtuvo centrifugando (sistema Centrifree®) la primera muestra del paciente.

Se establecieron las siguientes variables independientes o determinantes:

- Edad de los pacientes (en años).
- Dosis usada (en mg/Kg/día).
- Cst1 y Cst2 (ambas en mg/l).
- Csl (en mg/l).

Las variables dependientes fueron:

- FI (en %), obtenida mediante la ecuación $Csl \times 100 / Cst_1$.
- $t^{1/2}$ (en horas), hallada con la fórmula $0,693 \times (t_2 - t_1) / \ln Cst_1 - \ln Cst_2$.
- N/D, logrado con la ecuación $Cst_1 / \text{dosis usada}$.

Estas variables dependientes se distribuyeron según la edad, la dosis y la Cst_1 .

Las comparaciones intragrupos se valoraron mediante el análisis de la varianza de una vía (Anova, $p < 0,05$).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline® (1975-2.005), utilizando como palabras clave *carbamazepine*, *half life*, *protein binding*, *concentration dose ratio* y *dose dependent kinetics*.

Resultados

Resultados

Concentraciones séricas totales en la primera y segunda muestras (Cst_1 y Cst_2 , respectivamente), concentración sérica libre (Csl), fracción libre (FI), semivida de eliminación ($t^{1/2}$) e índice nivel dosis (N/D) de carbamazepina (n= 63)

Variables	X	DE	IC 95%
Cst_1 (mg/L)	7,2	1,7	7,0-7,4
Cst_2 (mg/L)	6,0	0,4	5,8-6,3
Csl (mg/L)	1,7	1,5	1,6-1,7
FI (%)	23,3	1,6	22,9-23,7
$t^{1/2}$ (horas)	13,6	5,0	12,3-14,9
N/D	0,5	0,2	0,5-0,6

Resultados

Fracción libre (FI), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) e índice nivel dosis (N/D) de CBZ* según el sexo

* Promedio \pm desviación estándar (intervalo de confianza al 95%)

Sexo	n	FI (%)	$t_{1/2}$ (horas)	N/D
Hombre	32	23,6 \pm 1,6 (23,0 - 24,2)	13,2 \pm 6,2 (11,0 - 15,5)	0,5 \pm 0,2 (0,4 - 0,6)
Mujer	31	23,0 \pm 1,5 (22,4 - 23,5)	13,1 \pm 4,7 (11,4 - 14,9)	0,5 \pm 0,2 (0,5 - 0,6)
Total	63	23,3 \pm 1,6 (22,9 - 23,7)	13,1 \pm 5,5 (11,9 - 14,6)	0,5 \pm 0,2 (0,5 - 0,6)

En esta comparación de las variables dependientes *no se encontraron diferencias significativas*

Índice nivel/dosis de carbamacepina según la edad

Edad (años)	n	X	DE	IC 95%
4 - 8,9	13	0,31	0,06	0,28 - 0,35
9 - 13,9	13	0,46	0,14	0,38 - 0,54
14 - 18,9	6	0,51	0,13	0,37 - 0,64
19 - 23,9	6	0,62	0,13	0,48 - 0,85
≥ 24	25	0,66	0,22	0,56 - 0,74
Total	63	0,53	0,21	0,47 - 0,58

En la comparación de la variable dependiente *sólo se encontró diferencia significativa ($p = 0,0005$) entre los grupos 4 - 8,9 y 9 - 13,9 años*

Índice nivel/dosis de carbamacepina según la dosis

Dosis (mg/Kg)	n	X	DE	IC 95%
5 - 9,9	8	0,74	0,19	0,67 - 0,82
10 - 14,9	26	0,61	0,13	0,58 - 0,64
15 - 19,9	14	0,43	0,13	0,39 - 0,47
20 - 24,9	7	0,32	0,08	0,29 - 0,36
25 - 29,9	6	0,28	0,05	0,25 - 0,30
≥ 30	2	0,23	0,03	0,18 - 0,28
Total	63	0,51	0,20	0,49 - 0,54

En la comparación de la variable dependiente sólo se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos 10 - 14,9 y 15 - 19,9 mg/Kg

Fracción libre de carbamacepina según la concentración sérica total en la primera muestra (Cst₁)

Cst ₁ (mg/L)	n	X	DE	IC 95%
3 - 4,9	5	24,28	2,85	22,01 - 25,66
5 - 6,9	25	23,42	2,56	22,84 - 24,00
7 - 8,9	26	23,22	2,56	22,72 - 23,72
9 - 10,9	6	22,82	2,87	21,51 - 24,12
11 - 12,9	1	22,87	1,82	20,61 - 25,14
Total	63	23,34	2,51	23,00 - 23,69

En la comparación de la variable dependiente no se encontraron diferencias significativas

Discusión

Cuando se hace un estudio de este tipo (cinético) es imprescindible evitar los factores que distorsionan la farmacocinética del medicamento. Uno de los más difíciles de controlar es el buen cumplimiento de la medicación. En este caso dicho factor se ha comprobado mediante una doble valoración del mismo: entrevista personal antes de la inclusión del paciente y comparación de los N/D obtenidos con los históricos de cada paciente. La aplicación de estas medidas asegura la validez interna de los resultados.

Otro posible sesgo en los resultados es la influencia de las proteínas plasmáticas en la determinación de las concentraciones sanguínea de la CBZ. Para obviarlo o minimizarlo la CBZ se determinó en suero (libre de proteínas) en vez de en plasma.

Los valores promedios de las Cst1 y Csl están dentro de los límites aceptados por todos los estudios para la monoterapia con CBZ, lo que confirma la validez externa de nuestros resultados.

Es destacable la escasa variabilidad entre las Cst1 y Cst2 (obtenidas 3 horas después), lo que sugiere que la mayor influencia sobre la eliminación de la CBZ es su propia concentración sérica.

La escasa variabilidad de las Fl, y la gran variabilidad de las $t_{1/2}$ y los N/D, coincide con lo obtenido por otros investigadores. Expresa que la eliminación es la responsable principal de la variabilidad de la farmacocinética de la CBZ.

Por otro lado, los valores promedios de las $t_{1/2}$ son más bajos en niños y adolescentes que en los adultos, lo que sugiere la oportunidad de tratar a estos subgrupos de población con un preparado de CBZ de liberación lenta. Desgraciadamente, este tipo de preparados no existe en el mercado farmacéutico español.

En los estudios publicados, la influencia del sexo sobre las variables dependientes analizadas (FI, $t_{1/2}$ y N/D) de la CBZ es controvertida. Los obtenidos en el presente estudio coinciden con algunos de los anteriores en que dicha influencia es mínima o inexistente sobre tales variables.

Sí influye la edad sobre los N/D de la CBZ, coincidiendo con los resultados de otros estudios. Sin embargo, no hay unanimidad para determinar la edad en que esa influencia desaparece, es decir, cuando los N/D del adolescente se igualan a los del adulto. Este hecho explica parcialmente la complejidad de la farmacocinética de este antiepiléptico. Además, apunta a su posible utilización como indicadores indirectos de la eliminación; y, dado que los N/D son fáciles de obtener, podrían servir como guías para el ajuste de dosis de CBZ según la edad de los pacientes.

Se ha señalado en otros estudios, y nuestros resultados lo confirman, la disminución de los N/D conforme aumenta la dosis. Igualmente hay coincidencia con tales estudios en atribuir este hecho a la menor biodisponibilidad y/o mayor biotransformación de la CBZ a dosis altas.

Como ocurría con la dosis, el aumento de las Cst1 se acompaña de un descenso significativo de las FI, que puede relacionarse con la autoinducción concentración dependiente tan característica de la CBZ.

Conclusiones

1. De todos los factores estudiados capaces de modificar la cinética de la CBZ, la edad es el más influyente.
2. La influencia de la edad se debe a modificaciones de la biotransformación de la CBZ
3. La inducción enzimática de la CBZ parece ser dosis-dependiente.

4. Los N/D de la CBZ pueden utilizarse como indicadores del cumplimiento de esta medicación.

Bibliografía

1. Flórez J, Armijo JA. Farmacología humana. 3ª edición. Masson: Barcelona, 1.997.
2. Page CP, Curtis MJ. Farmacología integrada. Harcourt Brace: Madrid, 1.998.
3. Hardman JG, Limbird LE. The pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. McGraw- Hill: New York, 2001.
4. Sánchez A, Durán JA, Serrano JS. Steady-state carbamazepine plasma concentration-dose ratios in epileptic patients. Clin Pharmacokinet 1986; 11: 411-414.