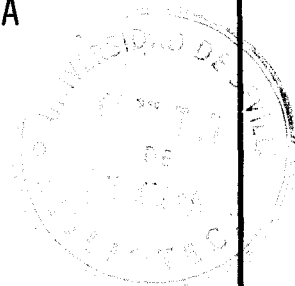




T.D.
6/34

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
SEVILLA



MONITORIZACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS
DE CARBAMACEPINA

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

ALBERTO SANCHEZ ROMERO

SEVILLA, 1985

R. 11. 179



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
41009 - SEVILLA



DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA
TELEF. (954) 37 05 78 *
INT. 1417

JOSE S. SERRANO MOLINA, Catedrático Numera-
rio de Farmacología de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio
de Farmacología Clínica y Toxicología del Hospital
Universitario de Sevilla

CERTIFICA: Que D. Alberto Sánchez Romero,
Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo
su dirección y la del Dr. D. José A. Durán Quintana,
Jefe de Sección del Servicio de Farmacología Clíni-
ca y Toxicología del Hospital Universitario de Se-
villa, la Tesis Doctoral: Monitorización de los ni-
veles plasmáticos de carbamacepina, como parte de
los requisitos para optar al grado de Doctor en Me-
dicina y Cirugía.

Sevilla, 3 de Septiembre de 1985

Dr. Durán Quintana

Prof. Serrano Molina



A mis padres

A Elena y Laura

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta Tesis, Prof. Dr. José S. Serrano Molina y Dr. José A. Durán Quintana, por su orientación, consejos y apoyo constante a lo largo de la misma.

A los componentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de Sevilla, por su colaboración y amistad.

INDICE

I N D I C E

	<u>Págs.</u>
I. INTRODUCCION.....	1
1. <u>Estado actual del tratamiento antiepiléptico con carbamacepina</u>	2
1.1. Historia.....	2
1.2. Indicaciones.....	2
1.3. Duración del tratamiento.....	4
1.4. Causas del fracaso terapéutico.....	5
1.5. Comparación entre mono- y politerapia.	6
2. <u>Monitorización de los niveles plasmáticos de antiepilépticos</u>	10
2.1. Indicaciones.....	10
2.2. Dificultades para su aplicación práctica.....	16
2.3. Momento de la toma de muestras.....	17
2.4. Significación clínica de la monitorización de niveles de antiepilépticos..	18
3. <u>Métodos para la determinación de carbamacepina en líquidos biológicos</u>	19
3.1. Características del método ideal.....	19
3.2. Técnicas analíticas.....	19
a) espectrofotometría.....	19
b) métodos cromatográficos.....	20
b.1. cromatografía de capa fina....	20
b.2. cromatografía líquido-gas....	20
b.3. cromatografía líquida de alta resolución.....	22
c) inmunoanálisis.....	22
c.1. radioinmunoanálisis.....	23

c.2. inmunoensayos enzimáticos.....	25
c.3. inmunoensayo de polarización fluorescente.....	28
3.3. Criterios de elección del método.....	29
4. <u>Farmacocinética clínica de la carbamace-</u> <u>pina</u>	30
4.1. Absorción.....	30
4.2. Distribución.....	31
4.3. Biotransformación.....	33
4.4. Excreción.....	34
5. <u>Correlaciones de la concentración plasmá-</u> <u>tica</u>	36
5.1. Correlación farmacocinética: relación entre dosis y nivel plasmático.....	36
- factores que determinan la rela- ción dosis-nivel plasmático.....	36
5.2. Correlación farmacodinámica: relación entre nivel plasmático y efecto tera- péutico.....	39
a) rango terapéutico.....	39
b) factores que determinan la relación nivel plasmático-efecto terapéu- tico.....	39
6. <u>Interacciones</u>	42
6.1. De la carbamacepina sobre otros fár- macos.....	42
6.2. De otros fármacos sobre la carbamace- pina.....	43
7. <u>Efectos indeseables</u>	46
7.1. Frecuencia y descripción.....	46
7.2. Teratogenicidad.....	49
7.3. Factores condicionantes de su apari- ción.....	50
7.4. Repercusión sobre el tratamiento.....	51
7.5. Intoxicación por carbamacepina.....	52

8. <u>Determinación de la concentración de carbamacepina libre</u>	53
8.1. Indicaciones.....	54
8.2. Determinación de la concentración plasmática libre.....	57
- inconvenientes.....	57
- métodos de separación.....	57
8.3. Determinación de niveles en otros líquidos biológicos.....	58
- utilidad.....	60
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	62
III. MATERIAL Y METODOS.....	65
1. <u>Material</u>	66
1.1. Muestras.....	66
1.2. Instrumental.....	68
1.3. Reactivos.....	68
2. <u>Métodos</u>	69
2.1. Obtención de las muestras.....	69
2.2. Preparación de los reactivos.....	69
2.3. Técnica operativa.....	70
2.4. Valoración estadística de los datos obtenidos.....	73
2.5. Distribución de los datos obtenidos..	74
2.6. Implicaciones de la mono y politerapia.....	75
2.7. Valoración del cumplimiento.....	76
2.8. Relación entre dosis y nivel plasmático.....	76
2.9. Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.....	77
3. <u>Informe analítico</u>	77

IV. RESULTADOS.....	78
1. <u>Distribución de los datos obtenidos</u>	79
1.1. En las hojas de petición.....	79
a) cuantía de las determinaciones de carbamacepina.....	79
b) evolución cronológica del número de determinaciones.....	79
c) distribución por sexos.....	79
d) distribución por diagnósticos.....	80
e) distribución por Servicios de procedencia.....	80
f) distribución de las dosis.....	80
f.1. según las edades.....	80
f.2. según la utilización de uno o más fármacos antiepilépticos.....	81
1.2. En la determinación analítica.....	81
a) niveles plasmáticos en mono y politerapia.....	81
b) niveles plasmáticos según sexo....	81
2. <u>Implicaciones de la mono y politerapia</u>	82
2.1. Incidencia según la edad.....	82
2.2. Promedio de antiepilépticos por paciente.....	82
2.3. Fármacos asociados a la carbamacepina en politerapia.....	82
2.4. Consecución o no de niveles terapéuticos.....	83
3. <u>Valoración del cumplimiento</u>	83
3.1. Según la edad.....	83
3.2. Según el sexo.....	83
3.3. Según el tratamiento con uno o más fármacos.....	84

4. <u>Relación entre dosis y nivel plasmático...</u>	84
4.1. <u>Correlación dosis-nivel.....</u>	84
a) según el sexo.....	84
b) en mono y politerapia.....	85
4.2. <u>Índice nivel/dosis.....</u>	85
a) variación según la edad.....	85
b) variación según el sexo.....	86
c) variación según la dosis.....	86
d) variación según el tratamiento con uno o más fármacos.....	87
e) variación según el fármaco asocia- do en politerapia.....	87
5. <u>Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.....</u>	88
6. <u>Tablas y figuras de los resultados.....</u>	89
V. DISCUSION.....	142
1. <u>Distribución de los datos obtenidos.....</u>	143
2. <u>Implicaciones de la mono y politerapia....</u>	145
3. <u>Valoración del cumplimiento.....</u>	146
4. <u>Relación entre dosis y nivel plasmático...</u>	149
5. <u>Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.....</u>	153
VI. CONCLUSIONES.....	155
VII. RESUMEN.....	159
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	163

I. INTRODUCCION

1. Estado actual del tratamiento antiepiléptico con carbamacepina.

1.1. Historia.

La carbamacepina, análogo estructural de la imipramina, fué sintetizada por Schindler y comenzó a usarse a principios de los años sesenta, para tratar la neuralgia del trigémino (21,51). Theobald y Kunz demostraron su efecto anticonvulsivante en 1963 y un año más tarde se publicaron los primeros resultados de la carbamacepina como anticonvulsivante (22,94).

Hasta comienzos de los años setenta sólo fué utilizada para el tratamiento de la neuralgia del trigémino en algunos Estados de Norteamérica, por haber surgido algunos efectos indeseables graves en los primeros estudios.

Fué mejor aceptada en Europa, sobre todo en los países escandinavos. Más tarde se comprobaría que la carbamacepina produce menos efectos indeseables, tanto dosis-dependiente como idiosincráticos, que otros antiepilépticos anteriores y en la actualidad es uno de los anticonvulsivantes más utilizados (52,203).

1.2. Indicaciones.

El espectro anticonvulsivo de la carbamacepina es similar al de la fenitoína, aunque causa menos efectos indeseables que ésta, y no se ha mostrado teratógena en humanos. Tiene también la ventaja de mejorar algunas alteraciones de la conducta, e incluso psiquiátricas, que aparecen en un tercio de los pacientes epilépticos (36,37,164).

Su eficacia en la epilepsia psicomotora ha si-

do documentada por diversos autores (13,36,75,184,185), aunque en otros estudios la mejoría fué escasa o nula (140,178). Conviene aclarar que, en algunos casos, no se monitorizó la concentración plasmática de carbamacepina y los pacientes estaban gravemente afectados (incluso en su conducta y posibilidad de aprendizaje), llevando varios años de politerapia (178). En los estudios iniciales no estaban completamente perfilados los criterios de aplicación del medicamento, pues ha existido la tendencia a usar dosis subterapéuticas por miedo excesivo a la aparición de efectos indeseables graves (140).

En resumen, la carbamacepina es el fármaco de elección en la epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal, aunque la fenitoína es una alternativa en caso de ineficacia (67).

En las demás epilepsias focales, los resultados varían según los estudios realizados y los criterios de selección de pacientes. Hassan y Parsonage obtuvieron los resultados aparentemente menos buenos, pero realizaron su estudio en epilépticos refractarios a otros medicamentos y lograron un control completo en el 11% de los pacientes y una reducción de las crisis a menos de la mitad en el 59% (75). En el extremo opuesto, Lerman y Kivity-Ephrain informaron de un control completo de las crisis en el 100% de niños estudiados (102). A pesar de estas cifras, hay autores que defienden la fenitoína como primera elección para las epilepsias focales (1).

La carbamacepina también se ha mostrado efectiva frente al gran mal epiléptico, con unos resultados (reducción de crisis a menos de la mitad) que varían entre el 81% y el 14% (178,184), aunque conviene aclarar que, en algún estudio, los pacientes estuvieron sometidos a politerapia previa, tratándose de epilepsias severas y crónicas, y no se monitoriza-

ron sus niveles plasmáticos (178). Otros autores obtuvieron una disminución del número de crisis inferior a la mitad en el 40% de sus enfermos, al menos (36,75,109). Así pues, se puede concluir que, en las crisis de gran mal, la carbamacepina es el fármaco de tercera elección, tras fenitoína y fenobarbital (93).

Se acepta actualmente la escasa efectividad de la carbamacepina frente a las crisis de petit mal, pues puede incluso agravarlas.

Tampoco se aconseja su utilización en la profilaxis de las convulsiones febriles, por ser mucho menos efectiva que el fenobarbital (124).

Como se indicó antes, la carbamacepina es fármaco de primera elección en la neuralgia del trigémino. También ha sido utilizada en los dolores de la tabes dorsal y neuropatía diabética, así como en parestesias post-traumáticas y en las crisis tónicas de la esclerosis múltiple (114).

1.3. Duración del tratamiento.

Cualquier medicación antiepiléptica debe mantenerse durante años, aunque el paciente esté libre de crisis. Esta afirmación es válida para las crisis parciales y otras crisis con alteración estructural subyacente. El número de años varía según los autores, pero la mayoría señalan entre 3 y 4, excepto en las ausencias, que suelen desaparecer en la adolescencia (48).

La probabilidad de seguir libre de crisis 4 años tras la suspensión del fármaco es, aproximadamente, de un 70% y no se recomienda la supresión del tratamiento antes de los 4 años (59,79,137).

Existen factores de riesgo que aconsejan retardar el momento de suspensión del tratamiento (48). Estos son:

- a) La presencia de signos neurológicos focales.
- b) La historia familiar de crisis continuadas.
- c) El retraso mental.
- d) Un electroencefalograma intercrisis anormal.
- e) La aparición de varios tipos distintos de crisis.

Por otra parte, si se decide suspender el tratamiento antiepiléptico, debe hacerse de forma gradual y lenta, incluso durante un año o más, con ayuda de la monitorización de niveles plasmáticos (137).

1.4. Causas del fracaso terapéutico.

Los factores asociados con epilepsia refractaria al tratamiento pueden dividirse en dos grupos, que están relacionados respectivamente con el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Son los siguientes (59,89,90,136):

A. Factores diagnósticos:

- 1) Diagnóstico erróneo del tipo de crisis. La clasificación de las mismas reconocida internacionalmente supuso un avance importante (30,70).
- 2) Menor edad al comienzo de las crisis. Se ha señalado como límite la edad de 1 a 2 años.
- 3) Gravedad del tipo de epilepsia padecida.
- 4) Coexistencia de enfermedad cerebral grave. En este sentido, la carbamacepina mejora los síntomas psiquiátricos en muchos de los pacientes con epilepsia psicomotora, causando una mayor estabilidad emocional y mejorando el control de las crisis (36). Por ello, es un antiepiléptico muy útil en los pacientes con alteraciones graves de la conducta (187).

B. Factores terapéuticos:

- 1) Mala elección del antiepiléptico: aunque los medi-

camentos disponibles actualmente son remedios sintomáticos, tienen distinta eficacia en los diversos tipos de crisis. La elección del medicamento debe hacerse en base a este principio.

- 2) Posología inadecuada.
- 3) Cambios frecuentes en la medicación, si ésta no resulta eficaz en pocos días.
- 4) Mal cumplimiento de la prescripción por parte del paciente. Se calcula que el buen cumplimiento mejoraría el control de la epilepsia en un 15-20% de los casos. Se admite éste como el principal problema en el control y seguimiento del paciente epiléptico (49,52).
- 5) Período de tiempo sin tratamiento, máxime si hubo politerapia previa ineficaz.

1.5. Comparación entre mono- y politerapia.

Las causas principales que conducen a la politerapia en los pacientes epilépticos son (165):

- 1) Necesidad de mantener los tratamientos durante muchos años, en los cuales han ido apareciendo nuevos fármacos.
- 2) Existencia de empirismo en las pautas terapéuticas hasta hace pocos años, en relación con la escasa calidad de los ensayos clínicos anteriores a 1970.
- 3) Elevado número de preparaciones comerciales con asociaciones de fármacos a dosis fijas. Este problema no afecta a la carbamacepina en el mercado español, ya que sólo se dispone de una especialidad (Tegretol^R, comprimidos de 200 mg), comercializada por Ciba-Geigy, y no existe ninguna asociación.
- 4) Refractariedad al tratamiento de ciertas formas de epilepsia.

- 5) Falta de monitorización de los niveles plasmáticos de antiepilépticos.

Algunos de los inconvenientes de la politerapia son (165):

- a) La imposibilidad de valorar el efecto de un antiépiléptico concreto.
- b) Mayor riesgo de aparición de efectos indeseables, en relación directa con el número de medicamentos prescritos. Por el contrario, la aparición de efectos indeseables en un paciente que recibe monoterapia no es necesariamente signo de ineficacia, pudiendo deberse a la administración de dosis algo elevadas, mientras que en la politerapia sí suele serlo, tal vez por tratarse de pacientes más afectados por la gravedad de su enfermedad (15).
- c) Mayor incidencia de interacciones medicamentosas, que pueden facilitar la aparición de efectos tóxicos o la pérdida del control de las crisis.
- d) La exacerbación de las crisis en algunos pacientes incontrolados, por el mal cumplimiento de la prescripción o por niveles tóxicos.
- e) Mayor dificultad para el cumplimiento de la prescripción.

La decisión de añadir un segundo antiepiléptico al tratamiento de un paciente que no se controla, debe hacerse tras revisar que la terapéutica instaurada lo fué a la posología indicada, y que se hacía un buen cumplimiento de la misma, controlado mediante la monitorización de niveles plasmáticos. La prescripción simultánea de dos antiepilépticos debe reservarse para situaciones crónicas, difíciles, en las que la monoterapia ha sido ineficaz. Muchas situaciones de fracaso de politerapia requieren el mantenimiento del tratamiento con más de un antiepiléptico.

En los pacientes sometidos ya a tratamiento con dos o más fármacos, uno de los principales riesgos es el derivado de la retirada de uno de ellos. La actitud a tomar es la retirada gradual y progresiva del fármaco que esté menos indicado en cada caso, continuando el tratamiento con el fármaco más adecuado a las dosis que proporcionen niveles plasmáticos eficaces (171).

En aquellos casos en que la adición de un segundo fármaco al tratamiento supuso un mejor control de las crisis, se ha podido comprobar que dicho fármaco con siguió alcanzar niveles terapéuticos (181).

Se admite que la antigüedad de la epilepsia es un factor de refractariedad que dificulta la monoterapia. Sin embargo, en un grupo de enfermos con epilepsia parcial antigua se obtuvo el control de las crisis en el 72% de los casos, utilizando sólo carbamacepina (194). También se ha informado que las crisis parciales responden peor que otros tipos de crisis a la monoterapia correcta (170). No obstante, la reducción de la poli terapia en pacientes con epilepsia intratable (crisis parciales complejas) no llevó consigo un aumento en la frecuencia de las crisis ni en los efectos indeseables, sino una ligera disminución de los mismos (176). Por tan to, en presencia de estos dos factores (crisis antiguas y crisis parciales complejas) también merece la pena intentar la monoterapia.

La politerapia sólo es inevitable en pacientes de evolución crónica, refractarios al tratamiento y con diversos problemas, a los que se añadiría la abstinencia por la retirada de un fármaco, si intentásemos reducir el número de éstos (182).

Como norma general, no debería haber ningún epiléptico en tratamiento con más de dos fármacos.

Subrayando las ventajas de la monoterapia, los resultados de la monoterapia con carbamacepina son sen-

siblemente superiores al mismo fármaco en politerapia (65,195).

2. Monitorización de los niveles plasmáticos de antiepilepticos.

Hasta hace pocos años, el tratamiento de la epilepsia se hacía empíricamente, aumentando las dosis hasta lograr el control de las crisis o, lo que era más frecuente, la aparición de signos de toxicidad. También era frecuente iniciar la terapéutica con más de un fármaco. Por otra parte, la indicación de los antiepilepticos según los distintos tipos de crisis solo comenzó a partir de la clasificación de crisis epilépticas realizada por la Liga Internacional contra la Epilepsia (69).

Por estas razones, el progreso en la terapéutica de las epilepsias fué muy lento. Un tratamiento no puede hacerse sólo sobre bases de mejoría o disminución de la frecuencia de crisis, ya que hay pacientes que espontáneamente presentan pocas crisis y en ellos sería difícil valorar la influencia del tratamiento. Tampoco el criterio clínico sirve para valorar la eficacia de la terapéutica profiláctica, como ocurre en las convulsiones febriles.

El desarrollo de la farmacocinética clínica demostró que el efecto de un fármaco es proporcional a la concentración del mismo en la biofase donde ejerce su acción, en este caso el cerebro, la cual también está relacionada con la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo (50). Por tanto, la determinación de la concentración plasmática del medicamento supuso un gran avance en la terapéutica, al proporcionar una base objetiva y cuantificable para valorar tanto su eficacia como sus efectos indeseables.

2.1. Indicaciones.

Al emplearse con más frecuencia la monitoriza-

ción de los niveles plasmáticos en el tratamiento de la epilepsia, se van conociendo mejor sus indicaciones (Tabla I). Estas se hallan en relación con:

- 1) Refratariedad al tratamiento: consiste en la persistencia o agravación de las crisis tras el empleo de las dosis usuales. Puede producirse desde el comienzo del tratamiento, o tras un período de control de las crisis. Una de sus causas es que no se hayan alcanzado concentraciones plasmáticas eficaces del fármaco, lo que puede subsanarse mediante el ajuste de las dosis. No debe olvidarse que, tanto las concentraciones bajas como las altas, se pueden asociar con la aparición o aumento de las crisis.
- 2) Aparición de signos de toxicidad: como era de esperar, es más frecuente con fármacos de bajo índice terapéutico. En situaciones de valoración clínica difícil (cuando las crisis son poco frecuentes o en el uso profiláctico de anticonvulsivantes, etc.), la aparición de efectos indeseables puede darse con más facilidad. En caso de severidad, hay que dar primacía a controlar los efectos indeseables antes que al control de las crisis (50).

La determinación de los niveles plasmáticos permite aclarar si la causa de estos efectos indeseables se debe a una sobredosificación (absoluta o relativa) o a otras circunstancias (lesión cerebral progresiva, interacciones medicamentosas, retardo en la eliminación del fármaco, infecciones sobreañadidas, etc.). Por otro lado, la monitorización facilita también el diagnóstico de dichos efectos en niños pequeños o en deficientes mentales, siempre difícil de hacer.

- 3) Individualización de la dosificación: ésta se efectúa según la concentración encontrada, recordando

Tabla I. Indicaciones y factores determinantes de la monitorización de niveles de antiepilépticos.

1. Refractariedad al tratamiento.
 - diagnóstico erróneo
 - edad al comienzo de las crisis
 - epilepsia severa
 - enfermedad cerebral grave
 - mala elección del antiepiléptico
 - posología inadecuada
 - cambios frecuentes en la medicación
 - mal cumplimiento
 - tiempo sin tratamiento
2. Aparición de signos de toxicidad.
 - sobredosificación
 - lesión cerebral
 - interacciones
 - menor eliminación del fármaco
 - infección
3. Individualización de la dosificación.
 - inicio del tratamiento
 - variación de la dosis
 - infancia y adolescencia
4. Supresión del tratamiento.
 - ineficacia
 - control de crisis durante 3-4 años
5. Evitación de la politerapia.
6. Control del cumplimiento.
7. Cambios farmacocinéticos.
 - enfermedades
 - interacciones
 - ¿farmacogenética?
8. Embarazo.
9. Ensayos clínicos.

siempre que el "rango terapéutico" es un concepto estadístico, sometido a la variabilidad interindividual. Se logra así una concentración plasmática efectiva para cada paciente, y debe realizarse tanto al inicio del tratamiento, como tras el cambio de dosis de algún medicamento, antiepiléptico o no (posibilidad de interacciones farmacocinéticas).

Cuando se comienza a utilizar un antiepiléptico, debe hacerse a dosis bajas, con objeto de conseguir un nivel próximo al límite terapéutico inferior, o incluso menor que éste, pues hay pacientes en los que el rango terapéutico se encuentra a niveles más bajos de los normales, y en ellos también aparecen signos tóxicos a niveles que son terapéuticos para otros pacientes.

En los niños y adolescentes deben ajustarse las dosis cada tres meses (146), por las modificaciones de edad, peso y superficie corporal constantes en el desarrollo, que originan un cambio en la relación entre dosis y nivel, demostrado para la carbamacepina (123) y otros antiepilépticos.

- 4) Supresión del tratamiento: cuando se decide suspender algún antiepiléptico, debe hacerse gradualmente. Suele realizarse por el buen control de las crisis tras no menos de 3 o 4 años de tratamiento, o por ineficacia del mismo.
- 5) Evitación de la politerapia: es opinión generalizada que el tratamiento de la epilepsia debe hacerse, siempre que sea posible, con un sólo fármaco (el indicado para cada tipo de crisis) y sólo en crisis severas e intratables se recurrirá a la asociación de uno o más antiepilépticos. Así se evita iniciar una politerapia que, además de facilitar las interacciones y la aparición de efectos inde-

seables, dificulta el paso a monoterapia en los pacientes controlados.

No obstante, en pacientes sometidos necesariamente a politerapia, la determinación de niveles plasmáticos permite:

- a) suprimir lentamente el fármaco que no alcance niveles de eficacia;
 - b) conocer el antiepiléptico responsable de los efectos indeseables, si aparecen éstos; y
 - c) ajustar la posología de cada uno de los fármacos utilizados.
- 6) Control del cumplimiento de la prescripción: el mal cumplimiento es, en la actualidad, la causa principal de ineficacia de la medicación.

El hallazgo de una concentración baja del fármaco, sin relación con la dosis prescrita, o una ausencia del mismo, permite diagnosticar el incumplimiento de la prescripción.

Para determinar si el nivel hallado se corresponde con la dosis prescrita, se compara el índice nivel/dosis en dos determinaciones realizadas en distinta fecha. Se ha sugerido que una variación superior al 20% en dicho índice puede corresponder a incumplimiento de la prescripción (5), si no existen otros factores que la expliquen (cambio de edad, interacciones farmacocinéticas, etc.).

Las principales circunstancias que facilitan el incumplimiento son (5,144):

- a) Politerapia: a mayor número de fármacos administrados, mayor probabilidad de incumplimiento.
- b) Número excesivo de tomas por día: a veces, es preferible admitir una mayor fluctuación de los niveles del fármaco para lograr un mejor cumplimiento.
- c) Tratamientos prolongados.

- d) Gran cantidad y mal sabor del preparado farmacéutico.
 - e) Edad: es más frecuente en niños y adolescentes.
 - f) Escasa colaboración familiar.
 - g) Respuesta terapéutica: la ausencia o baja frecuencia de las crisis lo favorecen.
 - h) Tipo de crisis: hay mejor cumplimiento si el paciente presenta crisis generalizadas tonico-clónicas.
 - i) Escasa preocupación del paciente por su salud.
- 7) Cambios farmacocinéticos:
- a) Ciertas enfermedades alteran los parámetros farmacocinéticos de los anticonvulsivantes. Así, la absorción se ve afectada por enfermedades gastrointestinales, la biotransformación en las hepatopatías y la excreción en la patología renal. En las dos últimas circunstancias, la acumulación del fármaco con la consiguiente aparición de efectos indeseables es relativamente frecuente (7).
 - b) La incorporación de otros fármacos, no anti-epilépticos, también produce cambios farmacocinéticos que deben ser tenidos en cuenta (147).
 - c) La farmacogenética también influye, hecho evidente en la variabilidad interindividual de la capacidad de biotransformación.
- 8) Embarazo: el mantenimiento en las gestantes epilépticas de las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes en sus límites terapéuticos inferiores es la mejor profilaxis de malformaciones fetales a nuestro alcance, y ello sólo puede lograrse mediante la monitorización.
- 9) Ensayos clínicos: en ellos es indispensable la

determinación cuantitativa del compuesto estudiado, tanto si se trata de un nuevo anticonvulsivante como de otro ya conocido, para estudiar su farmacocinética, toxicidad y relación entre concentración y efecto (121).

Se ha señalado también como ventaja que la monitorización de niveles plasmáticos mejora la relación médico-enfermo, pues el paciente se siente atendido de forma más individualizada (136). Esta es la causa de que, en muchas ocasiones, se realice la monitorización rutinariamente.

2.2. Dificultades para su aplicación práctica.

Junto a estas indicaciones, se han señalado varias dificultades para la aplicación práctica de la monitorización de niveles de antiepilépticos, entre las que se encuentran:

1) La variabilidad de los límites del rango terapéutico, según las características farmacocinéticas de cada individuo y por las posibles interacciones con otros fármacos (208). En varios medicamentos se han establecido rangos diferentes para mono y politerapia, así como para niños y adultos.

2) La aplicación de los resultados obtenidos en estudios de adultos a niños supone una generalización poco válida. En los últimos años se han realizado estudios referidos exclusivamente a niños o adultos.

3) El alto coste de las determinaciones plasmáticas, que ha impedido su generalización.

4) Las molestias causadas al paciente por la venopuntura, factor importante en niños. Ultimamente se tiende en ellos a la extracción de sangre capilar, menos incómoda.

5) Los posibles errores derivados de la condi-

ción de la muestra. Si es lipémica pueden influir dos factores:

- a) Los ácidos grasos son difíciles de eliminar en la separación previa a la determinación.
- b) Se originan absorbancias iniciales muy altas y respuesta espectrofotométrica no lineal (en el EMIT).

Si la muestra es hemolítica suelen resultar valores inferiores a los reales, por la dilución del plasma con el líquido intracelular de los eritrocitos.

2.3. Momento de la toma de muestras.

La toma de muestras debe realizarse una vez alcanzada la concentración en estado de equilibrio estacionario, lo que sucede transcurrido un tiempo equivalente a 4 ó 5 vidas medias del fármaco, si la cinética de eliminación es monoexponencial, como es el caso de la carbamacepina (51).

El momento de su obtención debe ser siempre a la misma hora, preferentemente en las primeras horas de la mañana, antes de tomar la medicación, que se corresponde con los niveles más bajos de la concentración en equilibrio estacionario.

En relación a la carbamacepina, su vida media es de 24 a 50 horas y disminuye con el tratamiento crónico a 5-27 horas, por autoinducción de su biotransformación (54,114). Por tanto, para alcanzar la concentración en equilibrio estacionario son necesarios 6-8 días al iniciar un tratamiento, o 2-4 días al cambiar la dosis en el tratamiento crónico (10). También es necesario que se haya alcanzado el grado máximo de autoinducción, lo que ocurre pasado un mes del comienzo del tratamiento (18).

Las fluctuaciones de la concentración plasmática son mayores en los antiepilépticos de vida media corta (primidona, carbamacepina en tratamiento crónico,

valproato) que en los de vida media más larga (fenobarbital, fenitoína, etosuximida).

2.4. Significación clínica de la monitorización de niveles de antiepilépticos.

Se han realizado varios estudios en los que parece demostrarse que la monitorización de estos fármacos sólo es útil en casos muy determinados (66). Pero dichos estudios son criticables, pues el número de pacientes era escaso, no diferenciaban bien los tipos de crisis e ignoraban el cumplimiento terapéutico. Parece haber acuerdo sobre la indicación de la monitorización en los casos reseñados antes, siempre que los resultados estén disponibles lo antes posible (116).

Con objeto de mejorar la interpretación de los niveles son necesarias mejores hojas de petición y de informe, pues la mayoría de las disponibles actualmente no recogen muchos datos importantes (197).

Por otra parte, para mejorar la fiabilidad de estos análisis, es necesario asegurar su precisión y exactitud (63). El control de calidad interno contribuye a la mayor precisión, asegurando la menor diferencia posible entre dos mediciones de una misma muestra (se admite como límite máximo aceptable el 10% de diferencia).

El control de calidad externo puede realizarse con mezclas de sueros o con muestras séricas de concentración conocida (166). Sus objetivos son:

- a) Comprobar la variabilidad de resultados entre distintos laboratorios.
- b) Estudiar la exactitud de cada método para cada fármaco.

Tiene una importante trascendencia para la carbamacepina, pues el coeficiente de variación entre muestras parece estar entre el 17 y el 20%, siendo el segundo por su magnitud, tras la primidona (71,150).

3. Métodos para la determinación de carbamacepina en líquidos biológicos.

3.1. Características del método ideal.

Han sido determinadas conforme se evidenciaron las ventajas e inconvenientes de cada método (112,125). Se incluyen entre ellas:

a) Permitir la medición simultánea de carbamacepina y su epóxido, lo cual nos informa sobre la biotransformación del fármaco y sobre el posible efecto terapéutico del epóxido.

b) Sensibilidad suficiente para necesitar pequeños volúmenes de muestra. Si el método la tiene, puede evitarse la venopuntura con la extracción de sangre capilar (por punción del dedo, talón o lóbulo de la oreja), con ventajas, sobre todo, en niños.

Otra ventaja de la alta sensibilidad de un método es la posibilidad de determinar los niveles plasmáticos de fármaco libre (la fracción libre de carbamacepina en plasma varía del 15 al 35%).

c) Especificidad: medir sólo la sustancia que interesa, sin interferencias de otros antiepilépticos o fármacos asociados.

d) Exactitud: realizar la determinación con el mínimo error.

e) Precisión: obtener resultados muy similares al repetir la determinación de una misma muestra. Suele tomarse como límite arbitrario de tolerancia el 10% de diferencia entre los resultados.

3.2. Técnicas analíticas.

a) La primera técnica empleada fué la espectrofotometría con luz ultravioleta (94). Se basa en que la

cantidad de luz absorbida por la muestra está en relación directa con la cantidad de antiepiléptico que contiene. Al necesitarse un gran volumen de la muestra (al menos, 2'5 ml) y ser interferida la determinación por otros medicamentos presentes en ella, su uso es muy limitado. La cantidad medida corresponde a la suma de carbamacepina y sus metabolitos, si previamente no se aísla el compuesto que nos interese.

- b) Los métodos cromatográficos se basan en la separación de las sustancias presentes en una muestra. Ello puede realizarse sobre una placa de vidrio recubierta por una capa delgada de adsorbente desecado (cromatografía de capa fina), o dentro de una columna (cromatografías de líquido-gas y líquida de alta resolución). Entre los métodos de separación, la cromatografía en capa fina fué la primera utilizada, realizándose sobre capas de sílice.

b.1. En la cromatografía de capa fina (TLC) se introduce el borde inferior de la placa de vidrio, conteniendo la muestra a analizar, en una mezcla adecuada de disolventes. Al ascender éstos por capilaridad, se originan varias manchas sobre la placa, que se eluyen y analizan separadamente por espectrofotometría de luz visible o de fluorescencia (101).

Es un método poco utilizado, pese a su alta precisión, mayor para la carbamacepina que para otros antiepilépticos, y a no sufrir interferencias por el epóxido (216).

b.2. La cromatografía líquido-gas (CLG) es muy utilizada, pese a sus inconvenientes. Tras la volatilización de la muestra analizada,

se hace pasar la misma a través de una columna. Las sustancias activas quedan retenidas en ella tiempos distintos, según sus características físico-químicas (adsorción, polaridad, tamaño molecular, etc.). A la salida de la columna, estas sustancias son captadas mediante un detector, pudiéndose poner de manifiesto varios "picos", siendo la concentración de la sustancia correspondiente, proporcional al área de cada uno de ellos.

Entre sus ventajas están la alta especificidad y sensibilidad del método, la posibilidad de medir también el epóxido -10,11, e incluso otros antiepilépticos, según los métodos empleados (158,169,100).

La sensibilidad aún mejora combinando la CLG con la espectrometría de masas, alcanzando niveles del orden de nanogramos. También puede mejorarse la reproductibilidad, al usar inyectores automáticos.

La correlación de los resultados obtenidos por CLG con los de HPLC o EMIT es buena (58).

Los inconvenientes principales del método son: el tiempo que precisa, la complejidad de la preparación de las muestras y la dificultad de poner a punto el cromatógrafo utilizado. Para la carbamacepina existe otro inconveniente, su inestabilidad a las altas temperaturas (190-300°) que requiere este método. En la CLG, como en la HPLC, el costo elevado del equipo la hace útil únicamente en un laboratorio con gran cantidad de muestras, ya que en

este caso debe considerarse el bajo costo por determinación adicional.

b.3. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se hace cada vez más popular, aunque algunos resultados obtenidos con carbamacepina no son muy buenos (216).

Entre sus ventajas pueden citarse:

- evita la inestabilidad térmica de la carbamacepina en CLG (2,173).
- la preparación de la muestra es más fácil que con la CLG.
- su alta sensibilidad (puede determinar 0'1 µg/ml del epóxido, e incluso una cantidad algo menor de carbamacepina) (19).
- la necesidad de un pequeño volumen de muestra.

Por todo ello, es el método de elección para determinación simultánea de carbamacepina, sus metabolitos y otros antiepilépticos. Un volumen de trabajo de 40 muestras a la semana de carbamacepina, o más, hace rentable la adquisición de uno de estos costosos equipos (112).

c) Inmunoanálisis.

Entre las técnicas de unión a anticuerpos se encuentran el radioinmunoensayo, el inmunoensayo enzimático y el inmunoensayo de polarización fluorescente.

Su fundamento (68,138) es el desplazamiento competitivo de un antígeno marcado, idéntico al fármaco a determinar, por una cantidad variable de antígeno sin marcar (el fármaco presente en el líquido problema) de los sitios de unión del anticuerpo correspondiente.

La concentración del antígeno sin marcar, desconocida, puede calcularse a partir de la cantidad de antígeno marcado y de la cantidad de anticuerpo. En la práctica, este cálculo se realiza por interpolación de la respuesta obtenida para la muestra en la gráfica correspondiente a la función de calibración. En esta función se ha representado las respuestas de varios calibradores de concentración creciente y conocida (115).

Un problema previo es conseguir el anticuerpo correspondiente al fármaco, pues el peso molecular de este último es bajo. Se consigue por unión del fármaco (hapteno) a una proteína. Se inyecta periódicamente al animal (conejo, oveja, cabra), sangrándole unos días después de la inyección del inmunógeno.

Una vez obtenido el antisuero, la mayor especificidad de éste repercute en la del análisis. Si hubiera reacciones cruzadas con otros antígenos, debe realizarse la extracción de la carbamacepina del material o líquido biológico en que se halle, con disolventes como etil éter, etilacetato, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, etc; y hacer la determinación sobre el extracto.

c.1. El radioinmunoanálisis (RIA) fué introducido para la medición de insulina hace más de 20 años (217). Utiliza como marcador un isótopo radiactivo (31) que en muchos casos es I^{125} , por tener buena actividad y una vida media no muy corta (60 días). Otros isótopos usados son: I^{131} , más activo que el anterior, pero de vida media más corta (8 días); tritio, de vida media larga (12'3 años), pero menos activo; o C^{14} . La medición de la respuesta radiactiva de

cada muestra se realiza en un contador de centelleo. En los antiepilépticos, se ha usado el RIA para la determinación de fenitoína.

Presenta como ventajas una sensibilidad muy alta, que permite detectar concentraciones de algunos pg/ml (10^{-15} M), y la necesidad de un pequeño volumen de muestra (31). Sin embargo, no está exento de inconvenientes, que han limitado el uso del método, derivándolo fundamentalmente a la investigación. Entre éstos se encuentran:

- Necesidad de manejar isótopos, con las dificultades inherentes al uso de material radiactivo.

- Precisa una fase de separación que distinga el antígeno libre del antígeno unido al anticuerpo. Esta puede hacerse por distribución entre dos fases líquidas, migración en un campo eléctrico, sedimentación, paso a través de membranas semipermeables, o solubilidad tras añadir agentes químicos, adsorbentes o resinas de intercambio iónico.

- Antisueros poco específicos. Existen interferencias por metabolitos (sobre todo en la uremia), constituyentes del plasma (en cuyo caso debe diluirse éste) o solventes usados en la extracción. Una recomendación oportuna es usar el buffer a un pH adecuado para cada antisuero, pues puede variar la unión al antígeno y causar reacciones cruzadas.

- Antisueros poco estables, pues sólo sirven unas dos semanas tras su prepara-

ción.

c.2. Los inmunoensayos enzimáticos (EIA) tuvieron su origen hace una docena de años, apareciendo en 1971 el llamado ELISA y un año después el EMIT (60,174).

Todos utilizan un enzima como marcador. En los EIA homogéneos suele ser glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, lisozima o malato deshidrogenasa, mientras que en los EIA heterogéneos se usan peroxidasa, fosfatasa alcalina o beta-galactosidasa.

Según el resultado de la determinación sea identificar la presencia del fármaco o su cuantificación, pueden clasificarse en EIA cualitativos y cuantitativos. A su vez, los cuantitativos se dividen en homogéneos y heterogéneos, según se realicen en una fase homogénea o necesiten separar el marcador unido del libre.

La respuesta de la reacción es leída generalmente en un espectrofotómetro, más sencillo de utilizar que un fluorímetro, aunque menos sensible.

Los EIA de mayor aplicación en Farmacología Clínica son:

c.2.1. ELISA (enzyme-linked-immunosorbent assay).

Es un EIA heterogéneo, que puede usarse para determinar antígenos de la forma siguiente (68,138):

- Adsorción de un anticuerpo antifármaco a un exceso de antígeno en fase sólida (por ejemplo, tubo);

- Adición de la muestra problema y de fármaco marcado con un enzima;

- Lavado, para eliminar el fármaco no conjugado al anticuerpo.

La proporción entre fármaco no marcado y fármaco marcado depende de la relación de sus concentraciones en la mezcla añadida.

c.2.2. EMIT (enzyme-multiplied-immuno assay-technique).

Se mezcla la muestra con el anticuerpo, sustrato y fármaco marcado. Al ser desplazado por el fármaco libre en la muestra problema, se activa la enzima (glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa) y reduce el sustrato (NAD) originando NADH. Existe una relación directa entre la formación de NADH, la modificación de la absorbancia de la muestra y la concentración del fármaco.

Al ser el sistema EMIT el EIA más difundido en Farmacología Clínica, se relacionan sus ventajas e inconvenientes.

Ventajas:

- Mayor sencillez, ya que dado el fácil manejo de la muestra no requiere personal especializado.

- Mayor rapidez, pues sólo emplea unos 2 minutos por cada muestra, al ser los tiempos de incubación muy cortos.

- Reactivos más estables, por la mayor vida media del enzima (años).

- Buena precisión, con un coeficiente de variación interanálisis dentro de límites aceptables (alrededor del 10%).

- Especificidad alta, aunque el epóxido 10-11 causa interferencia si la concentración de carbamacepina en la muestra es ma-

yor de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

- Menor volumen de la muestra, pues bastan 50 μl para una determinación de carbamacepina en el rango de 2 a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

- Equipo menos costoso que en la cromatografía.

- Puede automatizarse la preparación de las muestras.

Inconvenientes:

- Necesita temperatura constante a 30°C.

- Puede haber interferencias por la presencia de compuestos biológicos en la muestra, minimizadas con el uso de un sustrato (NAD) dependiente de un enzima bacteriano (*Leuconostoc mesenteroides*). Además, debe diluirse la muestra, como precaución.

- Es menos sensible que el RIA, los métodos cromatográficos o los EIA heterogéneos, aunque su sensibilidad es suficiente para utilizarlo como control terapéutico. La precisión en los resultados es menor, si éstos son inferiores a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y aumenta realizando una dilución más, a niveles altos, y una menos, a niveles bajos. En ambos casos se debe calcular una nueva función de calibración (149).

- Como cualquier otro método inmunoquímico, no cuantifica con precisión las muestras hemolíticas, lipémicas o ictericas y en ocasiones da un resultado falsamente elevado en pacientes urémicos. En estos casos, el método de elección es HPLC ó CLG (149).

- No determina la concentración del epó

xido.

- Alto coste de los reactivos, que podría disminuirse usando soluciones más diluidas de reactivos y calibradores y calculando con ellos la nueva función de calibración (97).

c.2.3. SLFIA (substrate-labelled-fluorescent-immunoassay).

El hapteno libre en la muestra compete con el complejo enzima-sustrato por la unión al anticuerpo antifármaco, de manera que la acción del enzima sobre el sustrato produce una sustancia fluorescente. Por tanto, la fluorescencia producida está en relación con la concentración de fármaco libre en la muestra.

c.3. Inmunoensayo de polarización fluorescente.

Puede realizarse tanto manual como automáticamente.

En este método, se marca el fármaco con un trazador (fluoresceína) que emite fluorescencia al ser excitado por luz linealmente polarizada, con un grado de polarización inversamente proporcional a la velocidad de rotación del trazador. Así, el trazador no unido al anticuerpo dará lugar a una polarización de fluorescencia casi nula, mientras que si está unido completamente al anticuerpo la polarización de fluorescencia será mayor.

El fármaco no marcado, presente en la muestra del paciente, compete con el trazador por los sitios de unión del anticuerpo, originando una polarización de fluorescencia intermedia. Esta será inversamente proporcional a la concentración del fárma-

co en el líquido problema, pues por ejemplo, a altas concentraciones del fármaco, la cantidad de trazador unido al anticuerpo sería menor y la emisión de fluorescencia sería mayor (85,152).

3.3. Criterios de elección del método.

1) Aplicación: puede ser dedicado a fines asistenciales o de investigación. En el primer caso, lo más importante es la rapidez y necesidad de un menor volumen de muestra. En el segundo se requieren una mayor sensibilidad y precisión.

2) Volumen de trabajo del laboratorio: si es grande, son preferibles los métodos cromatográficos o el inmunoensayo de polarización fluorescente; pero si hay menos de 40 muestras por semana, lo mejor es el EMIT.

3) Costo: es relativo al volumen de trabajo del laboratorio.

4. Farmacocinética clínica de la carbamacepina.

4.1. Absorción.

Por vía oral, su absorción gastrointestinal es lenta y de cuantía variable, alrededor de un 85% de la dosis administrada (106,139).

El tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima (t_{\max}) es de 6-24 horas tras dosis única y de 3-6 horas tras dosis múltiples, lo que se debe al aumento de su eliminación y absorción muy variable en tratamiento crónico (29,127,193). En los recién nacidos, la absorción es más lenta y el t_{\max} es de 4-10 horas (131).

Tras una sola dosis de carbamacepina, cuanto mayor sea ésta, mayor es la concentración máxima alcanzada (C_{\max}) y el t_{\max} . Tras dosis múltiples, la concentración plasmática aumenta durante 3-4 días hasta alcanzar la concentración de equilibrio estacionario.

Su biodisponibilidad ha sido determinada por la cantidad de carbamacepina marcada con C^{14} encontrada en orina y heces. Es del 72-98% y depende de:

- a) La forma de administración: comprimidos sin recubrir, con cubierta entérica o en solución.
- b) El grado de disolución y desintegración, que depende del tamaño de las partículas y de la presión con que se compriman (106).
- c) La administración simultánea con las comidas, pues se trata de uno de los pocos casos en que se mejora la absorción de un fármaco, al aumentar su solubilidad por la secreción postprandial de bilis (107,119).

Los comprimidos, única forma del medicamento disponible en España, se absorben con más lentitud que otras formas farmacéuticas, pero, al contrario de lo que

pudiera parecer, esto es una ventaja, pues proporciona unas concentraciones plasmáticas más estables (106).

Aunque no se ha demostrado aún para la carbamacepina, debe tenerse presente la posible alteración de la absorción de los antiepilépticos en determinadas situaciones patológicas, como alteraciones de la motilidad gastrointestinal, by-pass ileoyeyunal, hipertensión portal o edema generalizado (por insuficiencia cardíaca, renal o hepatopatía) (92).

4.2. Distribución.

La carbamacepina presenta un volumen de distribución aparente (V_d) de 0'8-1'9 L/kg tras dosis única y de 0'82-1'3 L/kg en epilépticos tratados crónicamente (17,127). Estos valores son similares en el recién nacido (1'1-2'6 L/kg), el niño y el adulto, y superiores a los reales, pues la biodisponibilidad del fármaco, aunque buena, no es completa (131).

Por su liposolubilidad, la carbamacepina atraviesa fácilmente las membranas biológicas, aunque no se acumula en ningún órgano. La concentración cerebral mínima para evitar las crisis epilépticas es de 4-5 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco, con un cociente de niveles cerebro/plasma de 1'1 y una buena correlación entre las concentraciones cerebrales y plasmáticas, lo que justifica la monitorización de éstas (129). En la corteza cerebral, alcanza mayores concentraciones en las regiones parietal y occipital que en la temporal, y en la sustancia blanca que en la gris (129,159). Las concentraciones en cerebelo son menores que las cerebrales.

El cociente de concentraciones de carbamacepina LCR/plasma varía desde 0'2 a 0'33 (53,154). Los valores correspondientes al 10-11 epóxido de carbamacepina varían, aproximadamente, entre 0'35 y 0'7 (84,154).

Hay coincidencia respecto al cociente de los niveles saliva/plasma, alrededor del 0'26 (117,205,214), pero no respecto al cociente de niveles leche/plasma, de 0'6 para la carbamacepina y de 0'93 para su epóxido, aunque otros autores encuentran proporciones insignificantes en leche (108,153). En los recién nacidos, el cociente de niveles leche/plasma es de 0'4-0'6 (87).

La fracción libre en plasma varía entre el 20% y el 46%, y la unida a proteínas entre el 70% y el 80%. En los pacientes epilépticos hay mayor variabilidad, oscilando la fracción libre entre el 8% y el 60% (80,113). Existe una buena correlación entre la fracción libre del plasma y la concentración en saliva, LCR o lágrimas, pudiéndose utilizar cualquiera de éstas como aproximación a dicho parámetro (33,122).

En niños, la unión a proteínas plasmáticas es algo menor que en el adulto, del 55% al 70% (11,155,175). Se cree que también es menor en embarazadas, en el tercer trimestre, por descenso de la concentración de la albúmina plasmática (45). Sin embargo, es similar en los recién nacidos (131).

Esta unión disminuye a niveles plasmáticos superiores al rango terapéutico, pues existe un ligero aumento de la fracción libre de carbamacepina cuando aumenta su concentración plasmática total (80). También disminuye con la administración simultánea de ácido salicílico, y aumenta con la de etosuximida (184).

Ciertas enfermedades y alteraciones bioquímicas, como la hipoalbuminemia, las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal disminuyen la unión de la carbamacepina a las proteínas del plasma (80,161).

En general, las consecuencias del desplazamiento de su unión a las proteínas por otros fármacos no tienen tanta trascendencia en la carbamacepina como en otros antiepilépticos (por ejemplo la fenitoína, con

un porcentaje de unión cercano al 100%).

4.3. Biotransformación.

Es intensa, sigue una cinética de primer orden y se realiza por oxidasas de función mixta en los microsomas hepáticos. Se originan unos catorce metabolitos, de los que el 10-11 epóxido de carbamacepina es el más importante. Ello se debe a la concentración plasmática que alcanza, de 1/2 a 1/3 de la de su precursor (113, 157), y a su efectividad anticonvulsivante demostrada en animales de experimentación (43). De los metabolitos restantes, sólo merecen citarse los hidroxilados, mono y dihidroxicarbamacepina, producidos en reacciones posteriores de la misma vía metabólica que el epóxido (64).

La menor liposolubilidad, unión a proteínas y vida media más corta del epóxido explican que alcance menores concentraciones plasmáticas que la carbamacepina, y que presente mayores fluctuaciones de sus niveles durante el día. No obstante, la toxicidad del epóxido es menor que la del fármaco original.

La cantidad de metabolitos (epóxido e hidroxilados) en la orina proporciona un índice del grado de biotransformación sufrida por el fármaco (55). En adultos en tratamiento crónico se acepta del 15-17%, y aumenta con la administración simultánea de otros fármacos, como fenobarbital, fenitoína o primidona (56,114). También aumenta en el embarazo por la acción inductora de estrógenos y progesterona (40), y en los niños por su mayor metabolismo. El metabolismo de la carbamacepina por el feto se realiza desde las 15-21 semanas de gestación y es de cuantía menor que en el adulto (86).

La vida media promedio de la carbamacepina es de unas 35 horas tras dosis única, con un rango de 24-50 horas (54). Disminuye por autoinducción de su metabo-

lismo, en el tratamiento crónico, a 5-27 horas (114). También es menor en recién nacidos y niños, aunque en el recién nacido no siempre se produce el mismo comportamiento farmacocinético (128,155).

El aclaramiento, de 11 a 26 ml/hr/kg tras dosis única, pasa a ser de 50 a 100 ml/hr/kg en el tratamiento crónico (56).

Algunas enfermedades y situaciones patológicas pueden afectar el metabolismo de la carbamacepina:

- a) En la insuficiencia renal tiene lugar un mayor metabolismo hepático de los fármacos, no demostrado aún para la carbamacepina (92). Dicho aumento puede deberse a la inducción de enzimas microsomales hepáticas y a un mayor aclaramiento hepático.

En los pacientes urémicos no hay acumulación importante de carbamacepina, puesto que casi no se excreta inalterada.

Su moderada unión a proteínas plasmáticas (75%) coincide con una eliminación por diálisis de grado intermedio, menor que para primidona y etosuximida y mayor que para fenitoína (14).

- b) Las hepatopatías, para afectar el metabolismo de los antiepilépticos, deben ser graves y crónicas, en cuyo caso disminuirá la biotransformación y aumentará la concentración plasmática. Las que más pueden afectarlo son la cirrosis y la hepatitis crónica activa (7).
- c) La fiebre coincide, muchas veces, con reaparición de las crisis convulsivas en el epiléptico, pero no se ha comprobado el descenso simultáneo de los niveles plasmáticos de ningún antiepiléptico.

4.4. Excreción.

La excreción urinaria es del 22-25% de una do-

sis total. Tras una sola dosis de carbamacepina marcada con C^{14} , se recuperó en la orina un 2% sin modificar, un 1% como epóxido y un 20% como trans-10,11-dihidróxido, que está glucuronoconjugado en su tercera parte (64,127).

En las heces se encontró un 20% de la carbamacepina excretada. Esta proporción de la carbamacepina marcada apareció lenta y progresivamente, lo que sugiere circulación enterohepática del fármaco (17).

El cociente de concentraciones de carbamacepina bilis/plasma es de 0'62 y su excreción biliar es del 1% de la dosis total, a las 72 horas de su administración (198).

5. Correlaciones de la concentración plasmática.

5.1. Correlación farmacocinética: relación entre dosis y nivel plasmático.

En varios estudios no se ha podido comprobar la correlación entre dosis administrada y nivel plasmático de carbamacepina (53,84,123,157). En otros, sí hubo una correlación estadísticamente significativa entre ambos, aunque con un coeficiente "r" muy bajo, por la gran dispersión de los niveles (118).

Las causas de esta pobre correlación son (51):

- a) La variable biodisponibilidad de este fármaco.
- b) Una constante de eliminación dependiente de la dosis, pues aumenta al ser mayor ésta.
- c) La variabilidad individual de la biotransformación.

La correlación entre dosis y nivel es algo mayor cuando aún no se ha producido la autoinducción del metabolismo, y si la referimos a la concentración del epóxido en plasma; y es menor, o inexistente, para casos de politerapia (157). Si representamos la correlación por una recta de regresión lineal, la pendiente de ésta depende del grado de autoinducción (185).

Factores que determinan la relación dosis-nivel plasmático.

Aunque no puede predecirse el nivel plasmático conseguido tras una dosis determinada, pues la vida media y el grado de autoinducción varían de un individuo a otro, sí que pueden citarse algunos factores que influyen en esta relación:

- 1) Edad: el cociente (o índice) nivel/dosis aumenta de modo significativo con la edad, hasta los 15

años, en relación con la disminución progresiva de la capacidad biotransformadora (12,155).

Por su parte, la correlación entre nivel y dosis no se ha mostrado significativa hasta ahora entre niños y adultos, ni entre jóvenes de 20-30 años y personas de más de 50 años, pero sí en los niños entre sí (154).

- 2) Sexo: hasta hoy, no se ha demostrado que sea causa de diferencias significativas (118).
- 3) Peso: se obtiene una mejor correlación entre nivel y dosis cuando la dosis se expresa en mg/kg que en g/día.
- 4) Dosis: en cada individuo, la relación dosis-nivel plasmático no es lineal, ya que la constante de eliminación del fármaco aumenta a dosis altas (51).
- 5) Administración simultánea de otros fármacos: los pacientes en tratamiento con fenitoína, fenobarbital o primidona tienen un descenso en la concentración plasmática de carbamacepina y un aumento en la concentración plasmática del epóxido de carbamacepina (34,118,157).

Por otra parte, el valproato causa un aumento de los niveles de epóxido en plasma (118).

- 6) Intervalo de dosis: influye sobre la fluctuación de niveles, la cual es similar y no muy alta si se toma el fármaco 2 ó 3 veces por día (17).

En general, la carbamacepina suele administrarse 3 veces al día, excepto en los niños en edad escolar, en los que se recomiendan sólo 2 tomas para favorecer el cumplimiento.

En algún paciente pueden requerirse unas 4-5 tomas por día, para disminuir el riesgo de efectos indeseables al disminuir la fluctuación de niveles (84).

- 7) Autoinducción: a los 3 días de tratamiento se produce un primer descenso del nivel plasmático de carbamacepina, sin aumento de la concentración plasmática del epóxido. El máximo grado de autoinducción se alcanza a los 15-30 días (18).

De acuerdo con lo anterior, se recomienda comenzar el tratamiento con carbamacepina a dosis bajas, para ir aumentándolas gradualmente, hasta alcanzar la dosis máxima deseada simultáneamente con la autoinducción máxima (77).

- 8) Embarazo: en el período perinatal disminuyen los niveles de carbamacepina y aumentan los del epóxido, por un mayor aclaramiento de carbamacepina durante la gestación (24,35,82). En comparación, se han comprobado menores niveles de carbamacepina durante el parto que en epilépticas no gestantes (53,156).

También se ha informado el descenso del nivel de carbamacepina al retirar la fenitoína del tratamiento en gestantes en politerapia, mientras que en las epilépticas no gestantes, la suspensión de este fármaco suele causar un aumento del nivel de carbamacepina (51).

- 9) Otros factores: se refieren a la técnica de la determinación y al tratamiento en sí (28). Son:
- a) La duración del tratamiento.
 - b) El cumplimiento de la prescripción.
 - c) El método de análisis.
 - d) El momento de la toma de muestras, que debe ser antes de la primera toma de la mañana, para evitar las fluctuaciones del nivel plasmático inherentes a la vida media relativamente corta de la carbamacepina (5-27 horas) en tratamiento prolongado (114).
 - e) Uso de una o varias muestras del mismo paciente.

5.2. Correlación farmacodinámica: relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.

La correlación entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico es más estrecha que la existente entre aquella y la dosis pero, aunque se logren alcanzar los límites terapéuticos, hay pacientes refractarios al tratamiento con carbamacepina, incluso aquellos con crisis en las que la carbamacepina es de primera elección.

a) Rango terapéutico:

Puede definirse como aquel rango que incluye las concentraciones plasmáticas asociadas normalmente con una disminución en la frecuencia de las crisis mayor del 50%.

Aunque se han publicado muchos posibles rangos terapéuticos (Tabla II), pueden formularse varias objeciones a muchos de ellos, como son:

- 1) Algunos estudios se han realizado con un escaso número de datos.
- 2) Los distintos valores incluidos en el rango en mono y politerapia, pues corresponden niveles efectivos más bajos a los pacientes en politerapia.
- 3) Haber incluido niños y adultos en algunos estudios, sin diferenciar los grupos.
- 4) La diferente eficacia obtenida por un mismo nivel, según la mayor o menor gravedad de la epilepsia.
- 5) No haber diferenciado los tipos de epilepsia según el diagnóstico.

b) Factores que determinan la relación nivel plasmático-efecto terapéutico:

Esta relación ha sido menos estudiada que la

Tabla II. Rangos terapéuticos propuestos para la carbamacepina.*

Rango ($\mu\text{g/ml}$)	Diagnóstico	Referencia
3 - 12		Cereghino, 1975(27)
> 4	gran mal	Dam y cols., 1975(41)
3'5 - 9'5	ep. psicomotora	Schneider, 1975(177)
6 - 10	ep. psicomotora	Simonsen y cols., 1975(186)
4 - 12		Monaco y cols., 1976(123)
5 - 10		Bertilsson, 1978(17)
> 4		Kutt, 1978(91)
> 3	ep. parcial	Sillanpää y cols., 1979(185)
6 - 12		Eadie, 1980(51)
4 - 12		Morselli y Franco-Morselli, 1980(130)
3 - 13	ep. parcial	Strandjord y Johannessen, 1980(195)
5'7 - 10	neuralgia trigémino	Tomson y cols., 1980(201)
4-8:monot. 8-12:polit.		Mac Kichan y Kutt, 1981(114)

*Los diagnósticos no consignados corresponden a estudios en los que no se especificó un diagnóstico definido.

correlación farmacocinética entre dosis y nivel. Algunas causas que inciden en la poca concordancia de los datos publicados son:

- 1) La pobre definición y difícil valoración de la eficacia terapéutica.
- 2) El uso de clasificaciones incorrectas de las crisis epilépticas.
- 3) La inclusión de crisis de etiología o diagnóstico distintos en un mismo estudio.
- 4) La administración de otros fármacos o anti-epilépticos, que dan lugar a niveles terapéuticos más bajos (sin perder eficacia, quizá, por el aumento del nivel del epóxido 10,11).
- 5) La coexistencia de enfermedades agudas o crónicas.
- 6) La exactitud del laboratorio en los resultados de la determinación.

6. Interacciones.

Pueden estudiarse mediante la monitorización de los niveles plasmáticos, recordando que el momento de obtención de las muestras es crítico, por la vida media relativamente corta del fármaco en administración prolongada. Dicho estudio es difícil, por la pobre correlación existente entre nivel plasmático y dosis (105). Digamos, por último, que todas las interacciones que se refieren a continuación son de tipo farmacocinético.

6.1. De la carbamacepina sobre otros fármacos.

a) Sobre la absorción gastrointestinal:

a.1. De ácido fólico: hay una mayor incidencia de anemia megaloblástica entre los pacientes tratados con antiepilépticos, sobre todo para la fenitoína, pero también para la carbamacepina (142). Se desconoce si el mecanismo es una menor absorción gastrointestinal del ácido fólico o la inducción de su biotransformación.

a.2. De nomifensina: su absorción gastrointestinal disminuye por la administración simultánea de carbamacepina, fenitoína o fenobarbital (134).

b) Sobre la unión a proteínas plasmáticas: la carbamacepina y otros antiepilépticos reducen la concentración plasmática libre de las hormonas esteroideas, por inducción enzimática y, sobre todo, por aumento de su unión a proteínas plasmáticas (9,209). Por tanto, en mujeres que tomen anticonceptivos orales, la carbamacepina reduce su eficacia y puede provocar trastornos

de la menstruación.

c) Sobre la biotransformación: la carbamacepina es un potente inductor enzimático que puede aumentar el metabolismo de múltiples fármacos:

c.1. Antiepilépticos: la carbamacepina estimula su propio metabolismo, y el de primidona, diacepán, clonacepán, etosuximida y valproato (18,26,54,99,104,212).

En ocasiones también aumenta el metabolismo de la fenitoína, sobre todo a concentraciones plasmáticas elevadas (74,184).

c.2. Anticoagulantes orales: la carbamacepina aumenta el tiempo de protrombina, con la consiguiente repercusión clínica, lo cual habrá que tenerlo en cuenta al suspender el antiepiléptico, pues las circunstancias variarán de nuevo (179).

c.3. Antibióticos: la carbamacepina induce la biotransformación de la doxiciclina (141).

c.4. Anticonceptivos hormonales orales: como se refirió antes, la carbamacepina estimula el metabolismo de los progestágenos y, sobre todo, de los estrógenos.

6.2. De otros fármacos sobre la carbamacepina.

a) Sobre la absorción gastrointestinal: hay menor absorción de carbamacepina en presencia de carbón activado, por lo que éste podría usarse en las intoxicaciones por carbamacepina (135).

b) Sobre la unión a proteínas plasmáticas:

b.1. El valproato desplaza a la carbamacepina de su unión a proteínas, pero ello no siempre se manifiesta por un aumento de su fracción libre plasmática, ya que también exis-

te una acción variable del valproato sobre la biotransformación de la carbamacepina (104,118).

En consecuencia, es conveniente monitorizar las concentraciones plasmáticas total y libre de carbamacepina al usarla simultáneamente con valproato.

b.2. La etosuximida aumenta ligeramente la fracción de carbamacepina unida a proteínas plasmáticas (160).

c) Sobre la biotransformación:

c.1. Fármacos inhibidores:

- Valproato: aunque este fármaco suele considerarse, en general, como un inhibidor enzimático (104), ya se ha referido que aumenta la concentración plasmática de carbamacepina e incluso la del epóxido-10,11 (72,83).

- Macrólidos: la oleandomicina aumenta la concentración plasmática de carbamacepina y facilita la intoxicación por este fármaco (46,120). La josamicina reduce el aclaramiento y aumenta la vida media de la carbamacepina (3).

- Propoxifeno: disminuye la biotransformación de la carbamacepina, aumentando la concentración plasmática de ésta, con cambios variables y poco significativos del epóxido-10,11 (disminuye o no cambia) (39). Este fármaco también facilita la intoxicación por carbamacepina (42).

c.2. Fármacos activadores:

Lo son diversos antiepilépticos, como fenitoína, fenobarbital o primidona (34,38,41). Coincidiendo con estos hallazgos, se

han observado menores niveles plasmáticos de carbamacepina en los pacientes sometidos a politerapia que en los tratados sólo con carbamacepina (157).

Ha sido particularmente estudiada la interacción con fenitoína, que reduce la concentración plasmática de carbamacepina al aumentar su aclaramiento (143).

7. Efectos indeseables.

7.1. Frecuencia y descripción.

Se presentan con más frecuencia en el tratamiento de neuralgias periféricas, como la neuralgia del trigémino u otras neuralgias craneales, que en el de la epilepsia, probablemente por tratarse de pacientes de mayor edad y administrarse dosis mayores de carbamacepina en ellos.

Los efectos indeseables por carbamacepina pueden reunirse en 6 grupos diferentes, con la distribución porcentual de frecuencia que se refleja en la tabla III (184):

- a) Neurológicos: son más frecuentes en pacientes con lesión cerebral subyacente (36).

Existe una mayor incidencia de ataxia y nistagmo en pacientes tratados simultáneamente con carbamacepina y dosis altas de fenitoína, fenobarbital o primidona (96).

Por otra parte, no hay relación entre el tratamiento con carbamacepina y la aparición de signos clínicos o electrofisiológicos de neuropatía periférica (183).

- b) Psíquicos: debe destacarse que la somnolencia, de aparición frecuente al comienzo del tratamiento, suele desaparecer a los pocos días, tanto si se disminuye la dosis como si no (110).
- c) Dermatológicos: no están relacionados con la dosis y se atribuyen a hipersensibilidad.
- d) Digestivos: las náuseas, vómitos y otros síntomas digestivos aparecen, en algunos enfermos, a dosis usuales y niveles plasmáticos terapéuticos.
- e) Hematológicos: al contrario que otros efectos indeseables, éstos son más frecuentes en el trata-

Tabla III. Incidencia relativa de los efectos indeseables de la carbamacepina (184).

Incidencia por grupos (%)	Signo/síntoma	Incidencia relativa en cada grupo (%)
NEUROLOGICOS (36)	vértigo, mareo	55
	ataxia	14
	cefalea	6
	diplopia y alteración de la acomodación	4
	otros (alt. equilibrio, visión borrosa, temblor, etc.)	21
PSIQUICOS (31)	somnolencia	51'5
	astenia	20
	anorexia	5
	otros (inquietud, estupor, insomnio, etc.)	23'5
DERMATOLOGICOS (7)	erupciones cutáneas	73'8
	dermatitis exfoliativa, eritrodermia	6'8
	otros (dermatitis, eczema, alopecia, etc.)	19'4
DIGESTIVOS (15)	náuseas, vómitos estomatitis, diarrea, glositis	mayor menor
HEMATOLOGICOS (5'5)	leucopenia	52
	anemia	15
	neutropenia	7
	eosinofilia	5
	linfocitosis	4
OTROS (5'5)	hepáticos	5
	alt. cardiovasculares	escasa
	" de lípidos	"
	" de vitaminas	"
	" de hormonas " de inmunoglobulinas	" "

miento de la epilepsia que en el de las neuralgias periféricas (151).

f) En el último grupo, que incluye todos los efectos no descritos en los demás grupos, se pueden citar:

f.1. Alteraciones cardiovasculares: se han informado algunos casos de alteraciones de la conducción cardíaca en el tratamiento con carbamacepina, tanto en los animales como en el hombre, aconsejándose un examen de la misma si aparecen mareos o cambios de carácter en el curso del tratamiento (73,78,98,192).

f.2. Lípidos: en el tratamiento crónico con anti-epilépticos pueden surgir aumentos en la concentración plasmática de algunos lípidos (apolipoproteína B y HDL-colesterol), aunque no se ha demostrado una mayor incidencia de hiperlipidemia.

En varones en tratamiento con antiepilépticos que inducen la biotransformación de otros fármacos, por ejemplo carbamacepina, se observó una correlación positiva entre la dosis del fármaco y la concentración plasmática de triglicéridos, colesterol y LDL-colesterol (16).

f.3. Vitaminas: en pacientes en tratamiento con antiepilépticos pueden darse alteraciones vitamínicas, como un mayor riesgo de déficit de vitamina B₂ y vitamina B₆, bajas concentraciones plasmáticas de folato, 25-hidroxicolecalciferol y biotina, así como una correlación negativa y significativa entre la dosis del antiepiléptico y el nivel plasmático de folato y biotina (88,200).

f.4. Cambios hormonales: la carbamacepina, por un mecanismo desconocido, causa una menor excre-

ción urinaria de 17-cetosteroides y, probablemente por inducción enzimática, una menor excreción urinaria de cortisol en 24 horas y un menor índice de T_3 y T_4 libre en plasma (111).

f.5. Inmunoglobulinas: últimamente se acepta que la carbamacepina causa un aumento de las inmunoglobulinas A, G y M en suero, en contraposición a los primeros datos publicados (196).

Entre todos los citados, los efectos indeseables más frecuentes son: vértigo, somnolencia, náuseas, alteraciones cutáneas y astenia (184).

En comparación con la fenitoína, los efectos indeseables agudos son similares para ambos fármacos, aunque menos frecuentes e intensos con carbamacepina (206,207). No obstante, para minimizar los que aparecen a concentraciones plasmáticas "no tóxicas", es aconsejable comenzar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentando gradualmente la dosis de carbamacepina.

Los efectos indeseables crónicos también son más frecuentes con fenitoína (alteraciones del sistema nervioso central, del tejido conectivo, inmunológicas y efectos teratogénicos), excepto los raros efectos hematológicos, que se presentan con una mayor incidencia en el tratamiento con carbamacepina.

7.2. Teratogenicidad.

Aunque hay una mayor incidencia de malformaciones, (aproximadamente el doble) en hijos de madres epilépticas que en la población general (133,180), la carbamacepina no parece tener capacidad teratógena, aunque los datos son escasos (23,133,191).

De cualquier modo, si la indicación de emplear carbamacepina es correcta, no se debe suspender el tra-

tamiento en la embarazada, ya que el riesgo de la enfermedad epiléptica es mayor, para la madre y el hijo, que el derivado de continuar el tratamiento con carbamacepina.

7.3. Factores condicionantes de su aparición.

- a) Dosis: algunos efectos indeseables, como los neurológicos, psíquicos y gastrointestinales (náuseas y vómitos), suelen ser dosis-dependientes; es decir, su incidencia aumenta conforme aumenta la dosis (110).

En otros pacientes, los signos gastrointestinales no dependen del nivel plasmático alcanzado, y en ellos es poco probable la utilidad del tratamiento con carbamacepina (204).

- b) Fluctuaciones diarias del nivel plasmático: algunos efectos indeseables (diplopia, somnolencia, cefalea, nistagmo), aparecen de forma intermitente, en relación con la C_{max} alcanzada en un momento determinado.

Tales efectos, sobre todo el nistagmo y la diplopia, se relacionan mejor con la concentración plasmática de carbamacepina libre que con la total (168), y pueden desaparecer a concentraciones plasmáticas que no lleguen en ningún momento del día a 8 $\mu\text{g/ml}$ (81).

- c) Nivel mínimo tóxico: no se ha determinado con precisión, pues varía desde 1'5 $\mu\text{g/ml}$ para algunos casos de nistagmo, hasta 15 $\mu\text{g/ml}$ en otros individuos. Los niveles de 8-10 $\mu\text{g/ml}$ son reconocidos más generalmente como límite inferior de los niveles tóxicos (177).

En el caso de la somnolencia, se atribuye esta variabilidad a la progresiva tolerancia a los efec

tos sedantes de la carbamacepina.

7.4. Repercusión sobre el tratamiento.

Al principio de su empleo, la carbamacepina produjo escasos, pero graves, efectos indeseables, aunque más tarde se comprobó la seguridad relativa del fármaco (110).

La inmensa mayoría de los pacientes que presentaron efectos indeseables no necesitaron suspender el fármaco para la desaparición de éstos, aunque en una minoría de casos sí ha ocurrido así:

- a) Alteraciones dermatológicas: como dermatitis exfoliativa, eritrodermia y síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell.
- b) Alteraciones hematológicas (por ejemplo, anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia): aunque no son frecuentes, se aconseja el control clínico y hematológico desde la segunda a la decimo-segunda semana tras el comienzo del tratamiento.

Los criterios para la suspensión de la carbamacepina son (151):

- Hematológicos: $<4.000.000$ hematíes/ mm^3 , hematócrito $<32\%$, hemoglobina <11 g/100 ml, leucocitos $<4.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, reticulocitos $<0'3\%$, hierro sérico <150 ug/100 ml.

- Clínicos: palidez, infección, fiebre, púrpura, equimosis, hemorragia de mucosas, dolor de garganta.

Si se suspendiera la carbamacepina, los controles deberían ser casi a diario, para seguir la evolución más estrechamente.

- c) Alteraciones hepáticas: junto a las frecuentes y reversibles alteraciones de la función hepática, sólo se han descrito contados casos de hepatitis

de evolución fatal. No obstante, debe vigilarse la función hepática cada mes, durante los 6 primeros meses del tratamiento, y con menor frecuencia después (114).

- d) Los síntomas neurológicos intensos son raros y, además, para que cedan suele bastar con la disminución de la dosis (163).

7.5. Intoxicación por carbamacepina.

Son pocos los casos referidos de intoxicación por carbamacepina y, de ellos, sólo uno resultó fatal, por fibrilación ventricular.

En los restantes casos, los factores condicionantes de la gravedad fueron dos: la cantidad de fármaco ingerido y el tiempo transcurrido desde su ingestión hasta el comienzo del tratamiento.

El cuadro clínico florido de la intoxicación incluye: coma profundo, rigidez muscular, estrabismo divergente, estatus epiléptico, arreflexia muscular y depresión respiratoria severa. La función cardiovascular no se ve comprometida.

Las medidas terapéuticas a tomar son:

- a) Control de constantes vitales.
- b) Aumento de la eliminación del fármaco: por este mecanismo pueden actuar el lavado gástrico, la diuresis osmótica y la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

8. Determinación de la concentración de carbamacepina libre.

El principal objetivo de la monitorización de los niveles de fármacos es la individualización del tratamiento, permitiéndonos ajustar la dosis para conseguir una concentración del fármaco que sea eficaz en la mayoría de los pacientes.

El mejor índice farmacocinético de eficacia es la concentración del fármaco en la biofase. Para llegar a ésta, el fármaco debe pasar la pared capilar, motivo por el cual sólo el fármaco libre es activo.

Sin embargo, la concentración medida normalmente es la total (fármaco libre más fármaco unido a las proteínas plasmáticas). Esta concentración sólo nos dará un índice relativo del nivel de fármaco libre y de la eficacia en dos circunstancias (161):

- a) Si no hay cambios en la unión a proteínas.
- b) Si el fármaco se une escasamente a las proteínas plasmáticas, de forma que al variar la unión a proteínas no haya cambios importantes en la concentración plasmática libre.

Ante esta situación caben dos soluciones:

- 1) Determinar la concentración plasmática libre.
- 2) Determinar los niveles del fármaco en líquidos biológicos pobres en proteínas (LCR, saliva, lágrimas, etc.). Estos niveles reflejarán la concentración plasmática libre, pues se encuentran en equilibrio con ella, ya que el fármaco, en este caso la carbamacepina, llega por difusión desde el plasma y sólo el fármaco libre, no unido a proteínas, puede pasar la pared capilar (la fracción unida a proteínas permanece en el compartimento plasmático).

8.1. Indicaciones.

La determinación de niveles de fármaco libre es más necesaria en los casos en que la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas se encuentre alterada, como:

a) Diferentes enfermedades que, según su efecto sobre la unión a proteínas plasmáticas, se clasifican en:

a.1. Enfermedades que disminuyen la unión a proteínas:

a.1.1. Hipoproteïnemia (199):

En este caso disminuye la fracción de fármaco unida a proteínas plasmáticas, con un fugaz aumento de la concentración plasmática libre seguido de un descenso compensatorio del nivel, debido a un mayor metabolismo del fármaco (excepto si la causa de la hipoproteïnemia es una hepatopatía) (148).

En el síndrome nefrótico se producen una hipoalbuminemia y una disminución de la alfa-1 glicoproteína ácida (orosomucoide), lo que origina una menor unión de los fármacos ácidos y básicos, respectivamente, a las proteínas plasmáticas.

a.1.2. Insuficiencia hepática (20):

En las hepatopatías, por ejemplo cirrosis, disminuye la unión a proteínas plasmáticas aún más de lo que correspondería a la hipoalbuminemia causada.

a.1.3. Insuficiencia renal:

Causa una menor unión a proteínas de los fármacos ácidos, con lo que los niveles terapéuticos totales serían más bajos del rango normalmente aceptado.

La explicación reside en dos hipótesis:

- Acumulación de sustancias orgánicas en la uremia, que desplazan a los fármacos ácidos de sus sitios de unión a la albúmina.
- Estructura anormal del sitio de unión, ya que varía la composición de aminoácidos de la albúmina en la uremia, y también por carbamilación de las proteínas séricas (61).

La diálisis no mejora esta unión disminuida de los fármacos ácidos y el trasplante renal lo hace sólo parcialmente (25).

a.1.4. Hipertiroidismo:

Aumenta la fracción libre de algunos fármacos, como la warfarina, aunque quizá se deba a la hipoalbuminemia acompañante (62).

a.2. Enfermedades que aumentan la unión a proteínas:

a.2.1. Infarto agudo de miocardio:

Aumenta la alfa-1-glicoproteína ácida, a la que se unen, sobre todo, fármacos básicos, pero también disminuyen temporalmente la albúmina y alfa-1 lipoproteína (148, 172, 189).

a.2.2. Enfermedades inflamatorias:

También aumenta la alfa-1 glicoproteína ácida y la unión de los fármacos básicos (161).

a.2.3. Enfermedades malignas:

En las que aumenta la alfa-1-glicoproteína ácida (145).

a.2.4. Intervenciones quirúrgicas:

En ellas también aumenta la unión a proteínas por mecanismos no bien identificados (57).

b) Interacciones farmacológicas:

El tratamiento asociado con otros fármacos puede provocar:

b.1. Desplazamiento competitivo del fármaco de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas, con lo que resulta un mayor nivel de fármaco libre.

b.2. Cambios en la afinidad de la proteína por el fármaco, como salicilato, o una sustancia endógena (162,199).

c) Unión a proteínas plasmáticas dependiente de la concentración:

Con algunos fármacos, como valproato, se produce una saturación de los sitios de unión a altas concentraciones plasmáticas, con lo que sucesivos aumentos de la concentración plasmática se reflejarán en un aumento casi igual de la concentración plasmática libre.

d) Circunstancias fisiológicas:

d.1. Edad: en los viejos hay una menor unión de los fármacos a las proteínas del plasma, por hipoproteïnemia.

d.2. Gestación: las mujeres embarazadas tienen una unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas variable, según la proteïnemia (hipoalbuminemia relativa en el tercer trimestre de la gestación), niveles hormonales y concentración plasmática de ácidos grasos (mayor en la segunda mitad del embarazo) (211).

e) Técnica de la determinación:

e.1. El éster de tributoxietil fosfato, usado a

veces como plastificador del tapón del tubo, desplaza a los fármacos básicos de su unión a proteínas.

- e.2. También se altera la unión a proteínas con el empleo de heparina en los tubos de extracción y en los catéteres fijos, puesto que se forman ácidos grasos no esterificados.
- e.3. Al determinar la fracción libre del fármaco es mejor usar material de vidrio, pues altera menos la unión a proteínas que otros materiales, por ejemplo plástico (211).
- e.4. Hasta hoy, no se ha demostrado la influencia del tiempo de almacenamiento de la muestra sobre la unión a proteínas plasmáticas de la carbamacepina.

8.2. Determinación de la concentración plasmática libre.

Dada la menor experiencia que existe en este campo, pueden citarse varios inconvenientes, como son:

- a) La falta de precisión en las determinaciones de una misma muestra, según el método de separación elegido (103).
- b) Los rangos terapéuticos de niveles de carbamacepina libre, como sucede con otros fármacos, suelen basarse en los rangos conocidos de fármaco total (libre más unido a proteínas), por lo que sólo sirven como aproximación (148).

Entre los métodos de separación utilizados para determinar niveles de fármaco libre se encuentran (32):

- 1) Diálisis de equilibrio: en este sistema hay dos cámaras contiguas (con la muestra para analizar y una solución buffer sin proteínas), separadas por una membrana que dializa el plasma de la mues-

tra problema, sin dejar pasar las proteínas. Una vez alcanzado el equilibrio entre las dos cámaras, la concentración del fármaco en la cámara del buffer corresponde a la concentración plasmática libre en la muestra original (32,215).

- 2) Ultrafiltración: se basa en que las proteínas plasmáticas no pueden atravesar una membrana que forma un fino entramado.
- 3) Ultracentrifugación: en la muestra de plasma quedan separadas varias fracciones, según el tamaño, forma y peso molecular de sus componentes, y las proteínas plasmáticas son separadas con gran rapidez del resto de la muestra.
- 4) Filtración en gel: las moléculas proteicas no pueden entrar en una matriz constituida por un gel de dextrano con numerosos puentes cruzados.

Los dos primeros métodos (diálisis de equilibrio y ultrafiltración) son sencillos de realizar, pudiendo aplicarse al análisis de muchas muestras y a soluciones con alta concentración de proteínas. Sus principales inconvenientes son la adsorción del fármaco a la membrana y el efecto Donnan, a los que debe añadirse, para la diálisis, el tiempo necesario para llegar al equilibrio y, para la ultrafiltración, el posible escape de proteínas a través de la membrana.

La ultracentrifugación no altera la concentración de fármaco en la muestra, pero es una técnica más complicada. La filtración en gel sirve para fármacos de alto peso molecular, pero necesita un mayor volumen de muestra, y no es válida para analizar los fármacos con menor afinidad por las proteínas plasmáticas.

8.3. Determinación de niveles en otros líquidos biológicos.

Sería interesante determinar la concentración

de carbamacepina en el líquido más próximo a su biofase: el LCR. Esto es posible, pero no con fines de monitoreización terapéutica rutinaria, por las molestias y peligros que conlleva.

El problema puede obviarse determinando el nivel de carbamacepina en líquidos biológicos pobres en proteínas, como saliva o lágrimas. Se ha demostrado que la concentración de carbamacepina en saliva es muy próxima a la concentración en LCR o al nivel plasmático libre (117,205).

La determinación de carbamacepina en saliva tiene ventajas respecto a la de otros antiepilépticos en el mismo líquido, pues no es afectada por el pH salival, como le sucede al fenobarbital, y exige una menor sensibilidad que el análisis de fenitoína, pues la carbamacepina se une menos a las proteínas que la fenitoína (117). Su utilidad parece evidente, pues el cociente saliva/plasma es constante, independientemente de la concentración plasmática (213).

Los métodos analíticos son, prácticamente, los mismos que se utilizan para determinar la concentración total en plasma, con alguna modificación derivada de la menor cuantía de los niveles a medir.

La muestra se obtiene por salivación activa o aspiración con vacío (método preferido en los niños pequeños). Puede facilitarse la salivación mediante estímulos mecánicos (succión de canicas de vidrio, masticación de teflón o cera parafinada) o químicos (depositando ácido cítrico sobre la lengua o por inyección subcutánea de pilocarpina). Entre las ventajas de la estimulación se citan la obtención de un volumen de muestra mayor, y a un pH más constante. Su principal inconveniente es la posible disminución del cociente saliva/plasma (44).

Los principales problemas de la determinación

de carbamacepina en saliva son:

- 1) Contaminación bacteriana de la muestra, que puede minimizarse de 3 formas: estimulando la salivación con ácido cítrico, congelando la muestra, y centrifugándola.
- 2) Contaminación de la muestra por restos del comprimido administrado recientemente. Por ello, se recomienda realizar la toma de muestras, al menos, 5 horas después de la administración del comprimido (175).
- 3) Mayor coeficiente de variación interanálisis, al hallarse la carbamacepina en la saliva a concentraciones inferiores a las del plasma.

La relación entre dosis y niveles salivales de carbamacepina es significativa. Suele admitirse, con las reservas expuestas antes, un rango terapéutico de 1'2 a 3'5 $\mu\text{g/ml}$. Se ha encontrado mayor relación entre niveles superiores a éstos y aparición de efectos indeseables, que entre estos niveles y buen control de las crisis (175).

Los niveles del epóxido-10,11 de carbamacepina en saliva son un 75% de los niveles plasmáticos del mismo (8).

El cociente de niveles de carbamacepina saliva/plasma varía entre 0'25 y 0'45, con la mayoría de datos situados alrededor del 0'26-0'3 (132). Dicho cociente es mayor para el epóxido, pues su unión a proteínas plasmáticas es menor que la de carbamacepina.

La utilidad de las determinaciones de carbamacepina en líquidos pobres en proteínas puede referirse al objetivo y al sujeto de la determinación.

En cuanto al objetivo, es útil para:

- a) La realización de estudios farmacocinéticos, pues es más fácil la extracción múltiple de saliva que la de sangre en un mismo sujeto (126).

- b) Monitorización de niveles de fármacos: entre los antiepilépticos sólo ha demostrado su utilidad para la fenitoína y la carbamacepina.
- c) Valoración del cumplimiento: sólo puede revelar incumplimientos extremos, pues aún no se conoce la relación entre dosis y nivel salival de carbamacepina.

En cuanto al sujeto de la determinación, ésta es útil en niños y adultos con difícil extracción de sangre venosa, y en individuos con alteraciones en la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una enfermedad conocida desde hace siglos y con gran trascendencia médica y social, debido a:

- 1) Su alta prevalencia: entre 6 y 7 casos por 1.000 habitantes (4,76,210).
- 2) Las repercusiones que puede tener: psicológicas, en la relación interpersonal y el comportamiento laboral, entre otras (190).
- 3) Una larga evolución, superior a los 2 ó 3 años en la mayoría de los casos.
- 4) La variable respuesta que se obtiene al tratamiento, que en muchos casos no llega a alcanzar la eficacia óptima.

Las formas de epilepsia parciales, en general con mal control clínico y asociadas con apreciable frecuencia a demencia, fueron las más favorecidas tras la introducción de la carbamacepina en la terapéutica anticonvulsivante (37,170).

Pese a que no existe un antiepiléptico que actúe etiológicamente y a que hace años que no ha aparecido ninguno nuevo, desde hace una decena de años se ha logrado una mayor eficacia en la terapéutica anticonvulsivante mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiepilépticos (95). En la actualidad, esta técnica puede realizarse rutinariamente en muchos laboratorios, aunque todavía, al menos en nuestro país, no existen trabajos que valoren todos los matices en cuanto a la utilidad de dicha monitorización.

En base a lo anterior, está justificado el estudio de la monitorización de los niveles plasmáticos de carbamacepina en el tratamiento antiepiléptico, y su repercusión sobre el control de los accesos.

Por otro lado, dicho estudio, en ausencia de la Unidad de Epilepsia, puede contribuir a la mejor coordinación de los Servicios de Pediatría, Neurología y Farmacología Clínica, los más frecuentemente implicados en el control y tratamiento de estos pacientes.

El presente trabajo se divide en dos partes:

- a) La primera es una revisión y actualización del empleo de la carbamacepina en pacientes epilépticos y de la monitorización de sus niveles plasmáticos.

En ella se ha omitido la descripción de las características farmacológicas básicas (estructura química, mecanismo de acción, etc.) que no estén directamente relacionadas con su trascendencia terapéutica, por entender que se desvían de nuestro objetivo.

- b) En la segunda parte se estudia retrospectivamente la monitorización, por el Servicio de Farmacología Clínica, de los tratamientos con carbamacepina realizados en 353 pacientes (1982-1984), epilépticos en su mayoría, del Hospital Universitario de Sevilla, mediante la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco por un inmunoensayo enzimático (EMIT^R).

Dicho estudio se ha referido a 5 aspectos:

- b.1. Distribución y agrupación de los datos obtenidos.
- b.2. Implicaciones de la monoterapia y de la politerapia.
- b.3. Valoración del cumplimiento de la prescripción.
- b.4. Relación entre dosis administrada y nivel plasmático alcanzado.
- b.5. Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.

III. MATERIAL Y METODOS

1. Material.

1.1. Muestras.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de las peticiones de determinación plasmática de carbamacepina efectuadas al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Sevilla (HUS). Se incluyen un total de 353 peticiones, realizadas desde el 7 de Abril de 1982 hasta el 31 de Diciembre de 1984.

De estas peticiones, 338 corresponden a pacientes ambulatorios y 15 a pacientes hospitalizados, que se encontraban en tratamiento desde, al menos, 30 días antes de efectuar la determinación. Por tanto, en ellos se había llegado a la fase de equilibrio estacionario y se había alcanzado la autoinducción máxima.

Los Servicios del HUS que efectúan las peticiones son:

- a) Los que lo hacen de forma habitual, para el control y seguimiento de enfermos epilépticos: Neurología y Pediatría.
- b) Los que lo hacen de forma esporádica:
 - Psiquiatría: para el control de enfermos psiquiátricos con patología convulsiva.
 - Medicina Interna: para el control de pacientes en tratamiento antiepiléptico ingresados por otro motivo.

Las peticiones de niveles plasmáticos se realizan mediante las hojas adecuadas (Fig. 1) que, como el resto de los impresos de petición del hospital (hematología, bioquímica, etc.) se encuentran en las consultas y salas del centro.

En dichas hojas de petición se incluyen, entre otros, los datos siguientes:

- Edad del paciente.

a)

<u>SERVICIO</u>	<u>RECEPCION</u>	<u>APellidos</u>
Dr.	Fecha	
	Hora	
<u>MOTIVO DE LA PETICION:</u>	Policlinico	<u>NOMBRE:</u>
	Habitacion	<u>EDAD:</u>
	Cama	<u>DIAGNOSTICO</u>
	Laboratorio	
	Dr:	
<u>Determinación plasmática de:</u>		
Dosis / días del medicamento:		
Tiempo de tratamiento:		
Hora de la última dosis:		
<u>Otras medicaciones recibidas por el enfermo:</u>		
<u>Valores encontrados:</u>		
<u>Limites terapeuticos:</u>		
<u>Limites tóxicos:</u>		
<u>EXTRACCION:</u>	<u>FARMACOLOGIA CLINICA</u>	<u>Fecha de toma muestra:</u>
Ver dorso	Número:	<u>Fecha de informe:</u>

b)

EXTRACCION

- No es preciso que el enfermo esté en ayunas.
- Extracción de 2 ml. de sangre en tubo con EDTA.

DETERMINACION DE:

Farmacos cardio-respiratorios

- DICLOFINA
- GUANIDINA
- LIDOCAINA
- PROCAINAMIDA
- N-ACETIL-PROCAINAMIDA
- TEOFILINA

Farmacos antiepilepticos

- FENOBARBITAL
- FENITOINA
- VALPROATO SODICO
- CARBAMACEPINA
- ETOSUXIMIDA

Farmacos antineoplásicos

- METOTREXATO

Antibioticos

- TOBRAMICINA
- GENTAMICINA

Psicofarmacos

- BENZODIACEPINAS
- BARBITURICOS

H.U.S. 55.33.66

Fig. 1. Hoja de petición de niveles plasmáticos utilizada en el HUS (a: anverso; b: reverso).

- Diagnóstico.
- Dosis diaria de carbamacepina.
- Tiempo de tratamiento.
- Hora de la última toma.
- Otras medicaciones.

1.2. Instrumental.

a) Espectrofotómetro Gilford Stasar III:

- longitud de onda: 340 nm.
- modo de lectura: concentración.
- calibración de concentración: ajustada a un factor de amplificación de 2.667.
- temperatura: 30° C.
- volumen de muestra: 0'5-0'7 ml.
- vacío: 5-8 pg de mercurio (125-200 mm Hg).

b) Procesador clínico Syva CP-5000:

- retraso: 15 segundos.
- tiempo de medida: 30 segundos.

c) Pipeteador-diluidor Syva modelo 1500:

- volumen de la muestra: 50 µl.
- volumen de transferencia: 50 µl de la muestra + 250 µl de buffer.

1.3. Reactivos (todos ellos suministrados en exclusiva por la firma Syva).

a) Reactivo A: contiene anticuerpos contra la carbamacepina, y sustrato (NAD) para el enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-P-D).

b) Reactivo B: contiene la carbamacepina marcada con el enzima G-6-P-D.

c) Solución buffer concentrada: contiene Tris-ClH 0'055 M a pH 7'9.

d) Calibradores de medicamentos antiepilépticos:

contienen concentraciones crecientes y conocidas de carbamacepina (para el calibrador 0: 0 $\mu\text{g/ml}$; para el calibrador 1: 2 $\mu\text{g/ml}$; para el calibrador 2: 4 $\mu\text{g/ml}$; para el calibrador 3: 8 $\mu\text{g/ml}$; para el calibrador 4: 12 $\mu\text{g/ml}$; y, para el calibrador 5: 20 $\mu\text{g/ml}$).

e) Control: contiene una concentración conocida de carbamacepina (6 $\mu\text{g/ml}$).

2. Métodos.

2.1. Obtención de las muestras.

Se realizó con anterioridad a la administración de la toma de la mañana, y siempre antes de las 11 horas.

Se extraían 2 ml de sangre en un tubo con EDTA, que posteriormente se centrifugaron a 2.500 rpm, durante 10 minutos. El plasma obtenido se almacenó en refrigerador a 5° C, hasta que se realizó la determinación (nunca más de 48 horas después).

2.2. Preparación de los reactivos.*

La solución buffer se presenta en un concentrado de 10 ml, que se diluye añadiéndole 140 ml de agua destilada. Tras su reconstitución permanece estable durante 12 semanas.

El resto de reactivos son preparados liofilizados, que se reconstituyen con 3 ml (reactivo A, reactivo B, calibradores) ó 10 ml de agua destilada (con-

* Realizada según las instrucciones proporcionadas por Syva.

trol). Antes de su utilización, deben permanecer estabilizándose a temperatura ambiente un mínimo de 8 horas (reactivo A, reactivo B) o 1 hora (calibradores, control).

2.3. Técnica operativa.*

- a) Atemperar reactivos y muestras durante 1 hora antes de su uso.
- b) Ajuste y calibración del espectrofotómetro:
 - b.1. Con el modo de lectura en absorbancia, aspirar agua destilada y ajustar a 1.000.
 - b.2. Pasar el modo de lectura a concentración.
 - b.3. Ajustar la lectura a 2.667 (calibración de concentración).
 - b.4. Bajar la lectura a 0.
- c) Cebiar el pipeteador-diluidor con solución buffer.
- d) Análisis de las muestras, calibradores o control:
 - d.1. Primera dilución: tomar 50 μ l de la muestra con el pipeteador-diluidor y transferirlos con 250 μ l de solución buffer a otro pocillo.
 - d.2. Segunda dilución: tomar 50 μ l de la primera dilución con el pipeteador-diluidor y transferirlos con 250 μ l de solución buffer a otro pocillo.
 - d.3. Agregar reactivo A: tomar 50 μ l de reactivo A y transferirlos con 250 μ l de solución tampón al pocillo que contiene la segunda dilución.

* Realizada según las instrucciones proporcionadas por Syva.

- d.4. Agregar reactivo B: tomar 50 μ l de reactivo B y transferirlos junto con 250 μ l de solución buffer al pocillo que contiene la segunda dilución.
- d.5. Aspirar el contenido del pocillo a la celda de flujo del espectrofotómetro.

El procesador clínico registra y calcula el incremento de absorbancia (ΔA) entre los 15 y los 45 segundos tras la aspiración. La concentración de carbamacepina correspondiente al ΔA observado también la calcula el procesador, en base a la recta de calibración realizada previamente.

- e) Control de calidad: se realiza con un reactivo que contiene una concentración conocida de carbamacepina (6 μ g/ml para el control proporcionado por Syva). Si el valor obtenido se desvía más de un 10% de dicha concentración, debe repetirse la recta de calibración.
- f) Recta de calibración: se representa el valor $\Delta A - \overline{\Delta A}_0$ (siendo $\overline{\Delta A}_0$ la lectura promedio de las dos determinaciones del calibrador 0) en una gráfica (Fig. 2).

Se traza la recta de forma que se desvíe lo menos posible de cada punto. Si cualquier punto se aparta de la recta en más de 8 unidades ΔA , debe repetirse la recta, al igual que si se cambia de lote o de kit de reactivos.

Dicha recta se obtiene a partir de 5 puntos de concentración creciente, mediante los valores proporcionados por la diferencia entre los valores de absorbancia de 5 calibradores de concentración creciente (2, 4, 8, 12 y 20 μ g/ml) y el valor proporcionado por el calibrador 0 (0

USE THIS FORM ONLY WITH REAGENT
LOTS OF R01 (e.g., R01A, R01B, etc.)

FOR Emit[®] FREELEVEL[™] ANALYSES. USE TWO-
CYCLE SEMI-LOGARITHMIC GRAPH PAPER, OR USE
MODEL #1 WITH NO CONSTANTS ON THE CP-5000
OR 1-P-6000 SERIES.

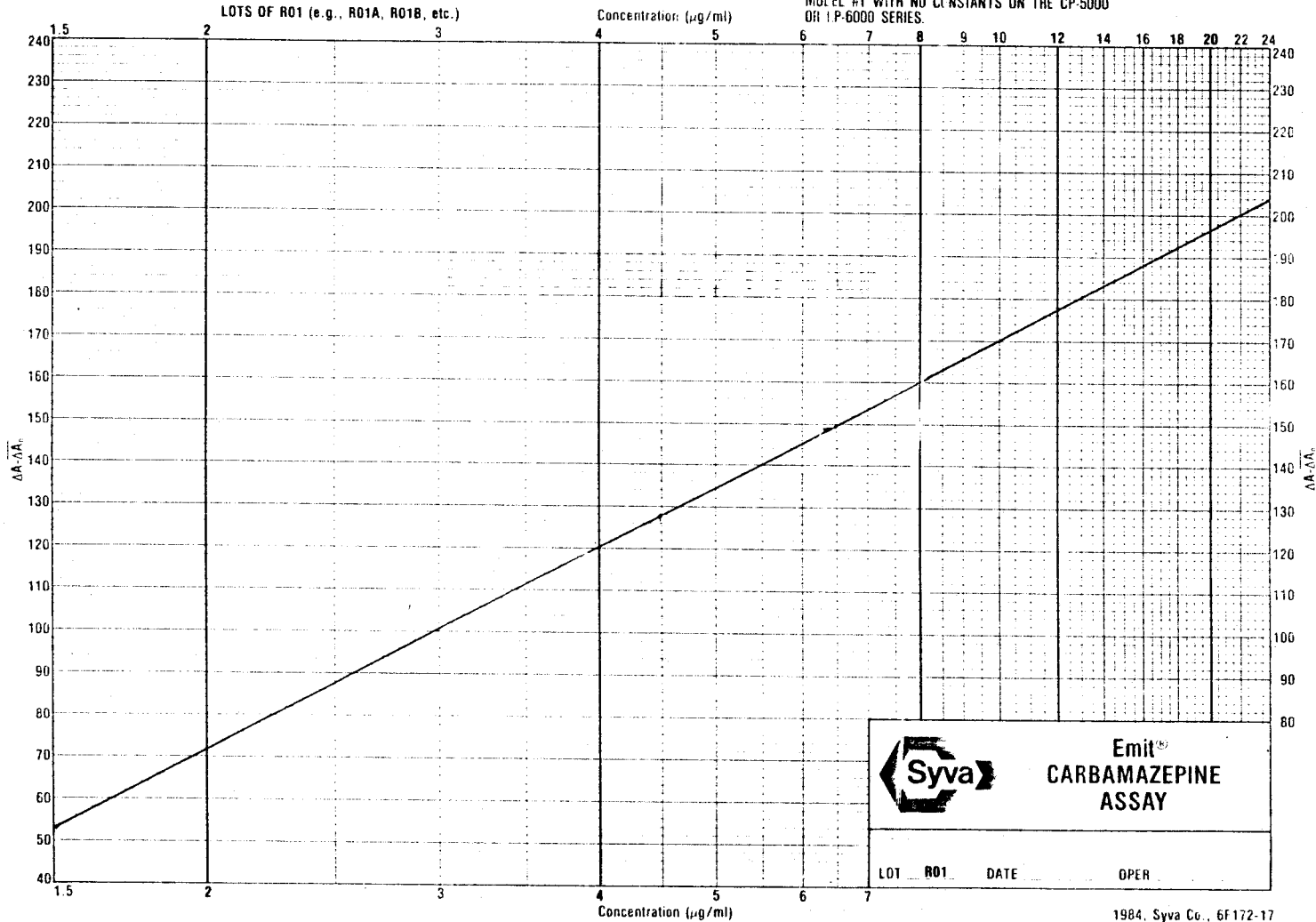


Fig. 2. Representación gráfica de la recta de calibración.

µg/ml). En nuestro caso, esta recta fué realizada por el procesador clínico.

2.4. Valoración estadística de los datos obtenidos.

a) Para el análisis estadístico de cada grupo de datos se han utilizado:

a.1. Como medida de posición, la media aritmética:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

a.2. Como medida de dispersión, el error estándar:

$$E.S. (S_m) = \sqrt{\left(\frac{(x - \bar{x})^2}{n(n-1)}\right)}$$

b) Para la comparación de grupos se han utilizado:

b.1. Si los datos son variables cuantitativas, la prueba "t" de Student para diferencia entre medias:

$$t = \frac{\bar{x}_a - \bar{x}_b}{E.S.(a-b)}$$

siendo \bar{x}_a y \bar{x}_b las medias aritméticas de cada grupo, cuya diferencia ha de ser siempre positiva, y $E.S.(a-b)$, el error estándar de la diferencia entre las medias.

En el caso de que el número de datos de los dos grupos fuese distinto, y si el número de datos ($n_a + n_b - 2$) era menor que 100:

$$t = \frac{\bar{x}_a - \bar{x}_b}{\sqrt{\frac{(n_a + n_b)(n_a(n_a - 1)E.S._a^2 + n_b(n_b - 1)E.S._b^2)}{n_a n_b (n_a + n_b - 2)}}$$

b.2. Si los datos son variables cualitativas, la prueba χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

siendo O el valor observado en cada celda de la tabla de contingencia, y E el valor esperado para cada celda.

Si se trata de una tabla de contingencia 2x2, de la forma

a	b	a+b
c	d	c+d
a+c	b+d	a+b+c+d

$$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+c)(b+d)(a+b)(c+d)}$$

c) Para el análisis estadístico de la correlación entre dosis y nivel plasmático se ha calculado el coeficiente de correlación de los datos.

Para hallar la significación frente a cero de este coeficiente, se utiliza la fórmula:

$$t_r = \frac{|r| \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

en la que $|r|$ es el valor absoluto del coeficiente de correlación, y n, el número de pares de observaciones.

El valor de "p" se obtiene mediante el test "t" de Student.

2.5. Distribución de los datos obtenidos.

En las hojas de petición se han estudiado:

- a) La proporción de las determinaciones de carbamacepina con respecto al número de pacientes epilépticos monitorizados y al número de determinaciones realizadas en estos pacientes.
- b) La evolución cronológica del número de determinaciones realizadas durante el estudio.
- c) La distribución de los pacientes cuyos niveles se determinaron, según el sexo, diagnóstico, Servicio de procedencia y dosis de carbamacepina utilizada.

En la determinación analítica se ha estudiado la distribución de los niveles plasmáticos obtenidos, según:

- 1) El número de fármacos asociados: monoterapia y politerapia, para cada subgrupo de edad.
- 2) El sexo: varones y mujeres, para cada subgrupo de edad.

2.6. Implicaciones de la mono y politerapia.

Dentro de este punto se han estudiado:

- a) La incidencia de mono y politerapia en la muestra completa y dentro de cada subgrupo de edad.
- b) El promedio de antiepilépticos prescritos por paciente en cada año del estudio.
- c) Los fármacos antiepilépticos que se asociaron a la carbamacepina en casos de politerapia.
- d) La distribución de muestras correspondientes a pacientes en mono y/o en politerapia, respecto a la consecución de niveles plasmáticos incluidos o no incluidos dentro del rango terapéutico (4-10 $\mu\text{g/ml}$).

2.7. Valoración del cumplimiento.

Se ha utilizado como límite arbitrario para diagnosticar el incumplimiento el llamado "índice de cumplimiento, que resultaría de multiplicar por 0'75 el índice nivel/dosis medio para cada subgrupo.

Se ha supuesto que los índices de cuantía inferior a dicho límite señalarían a los pacientes que no cumplen correctamente la prescripción.

Los índices nivel/dosis se han agrupado y analizado según los siguientes parámetros:

- a) Edad: muestra completa y subgrupos de 3-6, 7-9, 10-14 y > 15 años.
- b) Sexo: varones y mujeres en monoterapia en los distintos subgrupos de edad y en el total de la muestra.
- c) Número de fármacos empleados: monoterapia y politerapia, en el total de la muestra y en los distintos subgrupos de edad.

2.8. Relación entre dosis y nivel plasmático.

Se ha estudiado desde dos puntos de vista:

- a) Correlación dosis-nivel, calculada mediante rectas de regresión lineal, según los parámetros siguientes: sexo y número de fármacos empleados, en los distintos subgrupos de edad, y, para la mono y politerapia, también en la muestra general.
- b) Índice nivel/dosis, que es el nivel plasmático hipotético alcanzado tras una dosis de 1 mg/kg, y que se calcula dividiendo el nivel plasmático alcanzado entre la dosis administrada.

Se han agrupado y comparado los índices nivel/dosis según la edad, sexo, dosis (subgrupos de < 10, 10-14'9, 15-19'9 y > 20 mg/kg), tratamiento

con uno o más fármacos, y fármaco asociado en politerapia (fenobarbital o valproato sódico).

También se ha analizado, por regresión lineal, la correlación existente entre el índice nivel/dosis y:

- la edad: niños (3-14 años) y adultos (>15 años).
- la dosis de carbamacepina: subgrupos de 3-6, 7-9, 10-14 y >15 años.

2.9. Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.

Se ha estudiado observando la distribución de pacientes con crisis controladas o no, respecto a los niveles plasmáticos alcanzados, terapéuticos o no.

Este estudio se ha realizado en monoterapia, politerapia y en el total de casos (mono+politerapia).

3. Informe analítico.

Una vez recibida la petición y realizada la determinación analítica, se envía al Servicio que la solicitó un informe (Fig. 2a) en el que no sólo se expresa el valor obtenido, sino también se efectúa una valoración del cumplimiento de la prescripción, observaciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, reajustes posológicos, etc.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
AVDA. DR. FEDRIANI S/N
SEVILLA

SERVICIO DE FARMACOLOGIA CLINICA

Ref. AE-0000

Enfermo: Nombre y apellidos (edad)

Enviado por: Dr. (Servicio)

Determinación plasmática de:

CARBAMACEPINA

Valor encontrado: 4'4 µg/ml

Límites terapéuticos: 8 - 12 µg/ml

Informe anterior: día - mes - año

Observaciones:

La concentración plasmática de carbamacepina está por debajo de sus límites terapéuticos, por lo que no cabe esperar eficacia clínica con la medicación. El valor encontrado no es concórdante con la posología, lo que indica un mal cumplimiento de la prescripción. Es posible que la paciente mantenga la misma posología que cuando tomaba, simultáneamente, fenobarbital.

En esta enferma es conveniente:

- insistir en la necesidad de hacer un buen cumplimiento
- mantener la dosis actual de carbamacepina (1'25 comp. cada 8 horas)
- efectuar un nuevo control analítico dentro de un mes.

Fecha

Firma

Fig. 2a. Hoja de informe utilizada en el HUS (ejemplo real).

IV. RESULTADOS

1. Distribución de los datos obtenidos.

1.1. En las hojas de petición.

a) Cuantía de las determinaciones de carbamacepina.

En la Fig. 3 se representa, en porcentaje, la proporción existente entre el número de determinaciones plasmáticas de carbamacepina (353), y:

- el número de pacientes epilépticos sometidos a monitorización de niveles plasmáticos (1286), ó

- el número de determinaciones plasmáticas de antiepilépticos (1.746) realizadas en estos pacientes.

En ambos casos es una proporción importante (27'45% y 20'22%, respectivamente).

b) Evolución cronológica del número de determinaciones.

Se observa un aumento progresivo en el número de análisis de carbamacepina realizados (Fig. 4), pues el promedio de determinaciones por mes fué 6'1 en 1982, 10'2 en 1983, y 14'7 en 1984.

Su proporción respecto del promedio de determinaciones por mes del conjunto de antiepilépticos fué del 20'1%, 17'7% y 22'5%, en cada uno de estos años.

c) Distribución por sexos.

En la Tabla IV se expresa la distribución del sexo por grupos de edad. Como puede verse en la misma, la mayoría de los pacientes eran varones (60'3%), representando las mujeres un porcentaje menor, tanto en el total de pacientes (39'7%) como en cada uno de los subgrupos de

edad (excepto los < 3 años).

La proporción máxima de varones corresponde al subgrupo de 3-6 años, con un 70'3%, quedando sólo un 29'7% de mujeres en esta edad.

d) Distribución por diagnósticos.

En la Tabla V se han agrupado los diagnósticos, tal y como figuraban en las hojas de petición. En algunos casos, el diagnóstico no constaba en la misma (6'8%) o era impreciso (11'9%), por lo que no pudieron incluirse en los grupos definidos.

Un total de 326 determinaciones se realizaron en pacientes con epilepsia (92'3% del total) que, en un 57'4% de los casos era parcial, en un 15% era generalizada y en un 13'2% correspondían a encefalopatías epileptógenas.

También puede apreciarse en la Tabla V que los diagnósticos asociados más frecuentemente a politerapia fueron: encefalopatía epileptógena (100%), epilepsia secundariamente generalizada (70'7%) y epilepsia parcial compleja (42'1%).

e) Distribución por Servicios de procedencia (Tabla VI).

Los Servicios que remitieron las muestras fueron, en una gran mayoría de casos, los de Pediatría (57'5%) y Neurología (39'4%).

Casi todos los pacientes seguían tratamiento ambulatorio en las consultas externas del centro (95'75%), estando ingresados en el momento de la petición sólo el 4'25%.

f) Distribución de las dosis.

f.1. Según las edades:

Puede verse en la Tabla VII que las dosis medias de los subgrupos de edad variaban en un rango aproximado de 11 a 21

mg/kg/día. Las dosis mayores se utilizaban en los niños más pequeños, como es norma habitual, y, conforme aumenta la edad del subgrupo considerado se emplearon dosis más pequeñas.

f.2. Según la utilización de uno o más fármacos antiepilépticos:

Las dosis utilizadas en monoterapia y politerapia eran similares en los subgrupos de 3-6 y de 10-14 años, mientras que las dosis usadas en politerapia eran significativamente mayores que las usadas en monoterapia en los subgrupos de 7-9 ($p < 0.02$) y de > 15 años ($p < 0.001$) (Tabla VIII).

1.2. En la determinación analítica.

a) Niveles plasmáticos en mono y politerapia (Tabla IX).

Los niveles obtenidos en monoterapia fueron mayores que los obtenidos en politerapia, con diferencias significativas ($p < 0.005$) en todos los subgrupos de edad, excepto en el de 10-14 años.

b) Niveles plasmáticos según sexo (Tabla X).

En ninguno de los subgrupos de edad se encontraron diferencias significativas entre los niveles plasmáticos correspondientes a varones y los de mujeres.

Los varones tenían niveles algo mayores que las mujeres, excepto en el subgrupo de 10-14 años, donde eran algo más altos los niveles plasmáticos de las mujeres.

2. Implicaciones de la mono y politerapia.

2.1. Incidencia según la edad.

En la Tabla XI se expresan el número de pacientes en monoterapia y politerapia, en general y dentro de cada subgrupo de edad. En total, un 45'3% de los pacientes estaban en tratamiento sólo con carbamacepina y un 54'7% lo estaban con varios antiepilépticos.

El subgrupo con mayor incidencia relativa de politerapia era el de >15 años (71'8%), mientras que la mayor incidencia relativa de monoterapia se daba en el de 3-6 años (59'5%).

2.2. Promedio de antiepilépticos por paciente.

El número de fármacos antiepilépticos utilizados por paciente ha disminuido en el segundo y tercer año del estudio, como puede observarse en la Tabla XII. También ha disminuido, aunque en menor cuantía, el promedio de antiepilépticos utilizados en casos de politerapia.

2.3. Fármacos asociados a la carbamacepina en politerapia.

Se han consignado en la Tabla XIII los antiepilépticos asociados a la carbamacepina en los pacientes en politerapia. En dichos pacientes se emplearon 12 fármacos distintos. En un 52'1% de los casos se asoció el fenobarbital, en un 20'15% de casos el valproato y en un 11% la fenitoína. También eran apreciables los porcentajes correspondientes a la primidona (5'7%) y el clonacepán (5'3%), siendo mínimos los porcentajes restantes.

2.4. Consecución o no de niveles terapéuticos.

El tratamiento con carbamacepina sólo no se acompañó de una frecuencia significativamente mayor de niveles plasmáticos incluidos dentro del "rango terapéutico" (4-10 ug/ml) que el tratamiento con varios antiepilépticos (Tabla XIV).

En relación a los niveles que están fuera del rango terapéutico, en la mayoría de los pacientes sometidos a monoterapia (40/57) se obtuvieron niveles sup^{ra}terapéuticos. Por el contrario, en politerapia, la mayoría de los pacientes (55/70) tuvieron niveles subterapéuticos. En el total de casos (mono + politerapia) existe un predominio de los niveles subterapéuticos (72/127) (Tabla XV).

3. Valoración del cumplimiento.

3.1. Según la edad.

La incidencia de índices nivel/dosis superiores e inferiores al índice de cumplimiento se recoge para la muestra en general (Tabla XVI) y para los pacientes en monoterapia (Tabla XVII), en los distintos subgrupos de edad, sin diferencias significativas entre dichos subgrupos.

3.2. Según el sexo.

La incidencia de índices nivel/dosis superiores e inferiores al índice de cumplimiento en monoterapia, según el sexo, se expresa para la muestra en general (Tabla XVIII), y para los subgrupos de 3-6 años (Tabla XIX), 7-9 años (Tabla XX), 10-14 años (Tabla XXI) y > 15 años (Tabla XXII). Ni en la tabla general ni en

las correspondientes a los subgrupos se observan diferencias significativas.

3.3. Según el tratamiento con uno ó más fármacos.

Se ha consignado la incidencia de índices nivel/dosis mayores y menores que el índice de cumplimiento para los pacientes en mono y politerapia, en la muestra general (Tabla XXIII) y para los subgrupos de 3-6 años (Tabla XXIV), 7-9 años (Tabla XXV), 10-14 años (Tabla XXVI) y >15 años (Tabla XXVII).

En ningún caso se aprecian diferencias significativas, aunque en el subgrupo de >15 años "p" se sitúa casi en el límite de significación estadística ($p < 0'05$).

4. Relación entre dosis y nivel plasmático.

4.1. Correlación dosis-nivel.

a) Según el sexo:

Se han calculado las rectas de regresión lineal dosis-nivel plasmático correspondientes a varones y hembras en monoterapia, en los subgrupos de 3-6 años (Fig. 5), 7-9 años (Fig. 6), 10-14 años (Fig. 7) y >15 años (Fig. 8).

Aunque los coeficientes de correlación no son altos, la correlación es positiva para los varones, y estadísticamente significativa frente a cero en los subgrupos de 3-6 años y 10-14 años ($p < 0'025$), y en el de >15 años ($p < 0'05$). Para las mujeres la correlación suele ser positiva, con la excepción del subgrupo de 7-9 años en que es negativa, y no es significativa en ninguno de los subgrupos.

En todos los subgrupos, el coeficiente de co-

relación es mayor para los varones que para las mujeres, excepto en los >15 años, en el cual la probabilidad se halla ligeramente por debajo ($p > 0'05$) del límite de significación estadística para las mujeres.

b) En mono y politerapia:

Se han calculado las rectas de regresión lineal dosis-nivel correspondientes a mono y politerapia en todos los pacientes (Fig. 9), y en los subgrupos de 3-6 años (Fig.10), 7-9 años (Fig.11), 10-14 años (Fig. 12), 3-14 años (Fig. 13) y >15 años (Fig. 14).

Los coeficientes de correlación tampoco son altos, y suelen ser mayores en monoterapia, excepto en el subgrupo de 7-9 años. El mayor coeficiente de correlación ($r=0'48$) aparece en el subgrupo de >15 años, en monoterapia.

En la regresión correspondiente al conjunto de los pacientes hay correlación estadísticamente significativa frente a cero, tanto para monoterapia ($p < 0'01$) como para politerapia ($p < 0'02$).

También alcanzan el límite de significación estadística, en monoterapia, los subgrupos de 3-6 años y 10-14 años ($p < 0'02$), y el de >15 años ($p < 0'01$). En politerapia, el único subgrupo con correlación significativa ($p < 0'01$) es el de >15 años.

4.2. Índice nivel/dosis.

a) Variación según la edad.

Se ha analizado la relación entre índice nivel/dosis y edad desde dos puntos de vista:

a.1. Comparación entre los índices nivel/dosis de los diversos subgrupos de edad:

En monoterapia se observa una diferencia significativa del índice nivel/dosis entre los subgrupos de 3-6 y 7-9 años ($p < 0'001$; Tabla XXVIII), y los de 10-14 y >15 años ($p < 0'001$; Tabla XXX).

En politerapia, las diferencias se presentan entre los subgrupos de 3-6 y 7-9 años ($p < 0'02$; Tabla XXVIII) y entre los de 7-9 y 10-14 años ($p < 0'025$; Tabla XXIX).

En el total de los pacientes (con mono o politerapia) existen diferencias significativas del índice nivel/dosis entre los distintos subgrupos de edad ($p < 0'001$), excepto entre 7-9 y 10-14 años (n.s.; Tabla XXIX).

a.2. Correlación entre la edad y el índice nivel/dosis:

Se han calculado las regresiones lineales correspondientes a mono y politerapia en los niños (pacientes de 3 a 14 años; Fig. 15) y adultos (pacientes > 15 años; Fig. 16).

Mientras que en los niños existe una correlación positiva y significativa ($p < 0'02$) entre ambos parámetros, dicha correlación es nula en los adultos.

b) Variación según el sexo.

No aparecen diferencias significativas en el índice nivel/dosis, entre varones y mujeres, para ningún subgrupo de edad (Tabla XXXI) en monoterapia.

c) Variación según la dosis.

La relación entre índice nivel/dosis y dosis ha sido estudiada por dos métodos:

c.1. Comparación entre los índices nivel/dosis de los diversos subgrupos de dosis:

En la Tabla XXXII se expresa la distribución de los índices nivel/dosis según la dosis de carbamacepina. La comparación del índice nivel/dosis entre las diferentes dosis utilizadas en monoterapia con carbamacepina muestra que el índice disminuye significativamente ($p < 0.025$) al crecer la dosis.

c.2. Correlación entre dosis e índice nivel/dosis:

No se producen modificaciones significativas del índice nivel/dosis, al aumentar la dosis, en el subgrupo de 3-6 años (Fig. 17).

Sin embargo, dicho índice disminuye significativamente ($p < 0.02$) en los subgrupos de 7-9 años (Fig. 18), 10-14 años (Fig. 19) y > 15 años (Fig. 20), con dos excepciones correspondientes a los índices, en monoterapia, de los subgrupos de 10-14 años (Fig. 19) y > 15 años (Fig. 20).

d) Variación según el tratamiento con uno ó más fármacos.

En todos los subgrupos de edad aparece mayor índice nivel/dosis en monoterapia ($p < 0.005$), excepto en el de 10-14 años (n.s.) (Tabla XXXIII).

e) Variación según el fármaco asociado en politerapia.

Al comparar los índices nivel/dosis de carbamacepina según el fármaco asociado (Tabla XXXIV), se observan mayores índices con valproato que con fenobarbital, aunque las diferencias sólo son significativas en el subgrupo de 7-9 años ($p < 0.05$).

5. Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.

Al comparar el número de pacientes con crisis controladas en los subgrupos de muestras con niveles dentro y fuera del rango terapéutico (4-10 $\mu\text{g/ml}$), no se encuentran diferencias significativas en politerapia (Tabla XXXV), monoterapia (Tabla XXXVI) ni en el total de los casos (Tabla XXXVII).

6. TABLAS Y FIGURAS
DE LOS
RESULTADOS

Tabla IV. Distribución de los pacientes en los que se determinó carbamacepina por grupos de edad y sexo.

EDAD (años)	VARONES	MUJERES	TOTAL
< 3	3	5	8
3 - 6	52	22	74
7 - 9	40	37	77
10 - 14	46	25	71
> 15	64	46	110
no consta	8	5	13
total	213	140	353

Tabla V. Distribución de los pacientes según el diagnóstico indicado en la petición.

Diagnóstico		mono- terapia	poli- terapia	total	
EPILEPSIA	PARCIAL	SIMPLE	25	10	35
		COMPLEJA	33	24	57
		SIN PRECISAR	62	33	95
	GENERALIZADA	PRIMARIA	4	4	8
		SECUNDARIA	12	29	41
	SIN PRECISAR		10	32	42
	BENIGNA DE LA INFANCIA		5	0	5
ENCEFALOPATIA EPILEPTOGENA	LENNOX	0	8	8	
	OTROS	0	35	35	
NEURALGIA OCULAR		2	0	2	
CONVULSIONES FEBRILES		1	0	1	
NO CONSTA		6	18	24	
Total		160	193	353	

Tabla VI. Distribución de los pacientes según los Servicios de procedencia.

SERVICIOS	ambulatorio		hospital		total	
	valores absolutos	%	valores absolutos	%	valores absolutos	%
PEDIATRIA	195	57'7	8	53'3	203	57'5
NEUROLOGIA	136	40'2	3	20	139	39'4
PSIQUIATRIA	6	1'8	2	13'3	8	2'3
MEDICINA INTERNA	1	0'3	2	13'3	3	0'8
TOTAL	338	100	15	100	353	100

Tabla VII. Dosis de carbamacepina (mg/kg/día) utilizadas según las edades.

EDAD (años)	n	\bar{x}	E.S.
3 - 6	71	20'67	0'94
7 - 9	74	17'56	0'6
10 - 14	69	14'1	0'51
> 15	108	10'83	0'4
TOTAL	322	15'25	0'37

Tabla VIII. Comparación de las dosis de carbamacepina (mg/kg/día) utilizadas en mono y politerapia.

EDAD (años)	MONOTERAPIA			POLITERAPIA			p
	n	\bar{x}	E.S.	n	\bar{x}	E.S.	
3 - 6	42	20'6	1'27	29	20'78	1'41	N.S.
7 - 9	39	16'2	0'65	35	19'07	1	< 0'02
10 - 14	39	14'12	0'67	30	14'08	0'79	N.S.
> 15	31	8'96	0'41	77	11'58	0'52	< 0'001

Tabla IX. Niveles plasmáticos de carbamacepina ($\mu\text{g/ml}$) en mono y politerapia.

EDAD (años)		n	\bar{x}	E.S.	p
3 - 6	monoterapia	42	7'92	0'74	<0'005
	politerapia	29	4'99	0'51	
	total	71	6'72	0'51	
7 - 9	monoterapia	39	8'8	0'62	<0'005
	politerapia	35	6'37	0'45	
	total	74	7'65	0'41	
10 - 14	monoterapia	39	7'03	0'54	N.S.
	politerapia	30	5'99	0'42	
	total	69	6'58	0'36	
> 15	monoterapia	31	9'15	0'75	<0'001
	politerapia	77	5'66	0'36	
	total	108	6'66	0'37	

Tabla X. Niveles plasmáticos de carbamacepina ($\mu\text{g/ml}$) según sexo.

EDAD (años)		n	\bar{x}	E.S.	p
3 - 6	VARONES	49	6'89	0'63	N.S.
	MUJERES	22	6'34	0'89	
7 - 9	VARONES	39	8'09	0'61	N.S.
	MUJERES	35	7'16	0'55	
10 - 14	VARONES	46	6'5	0'4	N.S.
	MUJERES	23	6'73	0'73	
> 15	VARONES	63	7'11	0'47	N.S.
	MUJERES	45	6'03	0'57	

Tabla XI. Mono y politerapia: distribución por grupos de edad.

EDAD (años)	MONOTERAPIA		POLITERAPIA		TOTAL	
	valores absolutos	%	valores absolutos	%	valores absolutos	%
3 - 6	44	27'5	30	15'55	74	21
7 - 9	39	24'4	38	19'7	77	21'8
10 - 14	41	25'6	30	15'55	71	20'1
> 15	31	19'4	79	40'9	110	31'2
OTROS*	5	3'1	16	8'3	21	5'9
TOTAL	160	100	193	100	353	100

* Incluyendo los < 3 años y los de edad ignorada.

Tabla XII. Promedio de antiepilépticos por determinación de carbamacepina en cada año.

AÑO	POLITERAPIA				MONO+POLITERAPIA			
	n	\bar{x}	E.S.	p	n	\bar{x}	E.S.	p
1982	50	2'5	0'13		55	2'36	0'13	
1983	64	2'37	0'09	N.S.	122	1'72	0'08	<0'001
1984	79	2'27	0'06	N.S.	176	1'57	0'05	N.S.

Tabla XIII. Fármacos usados en poli-
terapia junto a la carba-
macepina.

FARMACO	n	%
Fenobarbital	137	52'1
Valproato	53	20'15
Fenitoína	29	11
Primidona	15	5'7
Clonacepán	14	5'3
Mefobarbital	5	1'9
Nitracepán	3	1'15
ACTH	2	0'75
Diacepán	2	0'75
Clordiacepóxido	1	0'4
Valpromide	1	0'4
Loracepán	1	0'4
total	263	100

Tabla XIV. Mono y politerapia: consecución o no de niveles terapéuticos (4-10 $\mu\text{g/ml}$).*

	C_p terapéutica		C_p no terapéutica		totales	
	valores absolutos	%	valores absolutos	%	valores absolutos	%
MONOTERAPIA	103	64'38	57	35'62	160	100
POLITERAPIA	123	63'73	70	36'27	193	100
TOTALES	226	64'02	127	35'98	353	100

* Comparación no significativa entre los subgrupos (valores absolutos).

Tabla XV. Distribución de los niveles plasmáticos de carbamacepina situados fuera del rango terapéutico, en mono y politerapia.

	C_p subterap.	C_p supraterap.	total
MONO- TERAPIA	17	40	57
POLI- TERAPIA	55	15	70
TOTAL	72	55	127

Tabla XVI. Valoración del cumplimiento según la edad. Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) para cada subgrupo de edad.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
3 - 6 años	46	25	71
7 - 9 años	50	24	74
10 - 14 años	47	22	69
> 15 años	67	41	108
total	210	112	322

*Comparación entre los distintos subgrupos no significativa;

I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XVII. Valoración del cumplimiento según la edad, en monoterapia. Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) para cada subgrupo de edad.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
3 - 6 años	31	11	42
7 - 9 años	28	11	39
10 - 14 años	26	13	39
> 15 años	25	6	31
total	110	41	151

*Comparación entre los distintos subgrupos no significativa;

I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XVIII. Sexo y cumplimiento (tabla general). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) en monoterapia.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
VARONES	68	25	93
MUJERES	42	16	58
TOTAL	110	41	151

n.s.

* I.C. = $0.75 \times \text{N/D medio}$.

Tabla XIX. Sexo y cumplimiento (3-6 años). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) en monoterapia.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
VARONES	20	6	26
MUJERES	11	5	16
TOTAL	31	11	42

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XX. Sexo y cumplimiento (7-9 años). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) en monoterapia.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
VARONES	17	5	22
MUJERES	11	6	17
TOTAL	28	11	39

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXI. Sexo y cumplimiento (10-14 años). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) en monoterapia.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
VARONES	16	10	26
MUJERES	10	3	13
TOTAL	26	13	39

n.s.

* I.C. = 0'75 x N/D medio.

Tabla XXII. Sexo y cumplimiento (>15 años). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento (I.C.) en monoterapia.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	TOTAL
VARONES	15	4	19
MUJERES	10	2	12
TOTAL	25	6	31

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXIII. Mono/politerapia y cumplimiento (tabla general). Distribución de índices nivel/dosis (N/D) en relación con el índice de cumplimiento.*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	Total
Monoterapia	110	41	151
Politerapia	114	57	171
Total	224	98	322

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXIV. Mono/politerapia y cumplimiento (3-6 años).
Distribución de índices nivel/dosis (N/D)
en relación con el índice de cumplimiento
(I.C.).*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	Total
Monoterapia	31	11	42
Politerapia	19	10	29
Total	50	21	71

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXV. Mono/politerapia y cumplimiento (7-9 años).
Distribución de índices nivel/dosis (N/D)
en relación con el índice de cumplimiento
(I.C.).*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	Total
Monoterapia	28	11	39
Politerapia	27	8	35
Total	55	19	74

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXVI. Mono/politerapia y cumplimiento (10-14 años).
Distribución de índices nivel/dosis (N/D)
en relación con el índice de cumplimiento
(I.C.).*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	Total
Monoterapia	26	13	39
Politerapia	21	9	30
Total	47	22	69

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXVII. Mono/politerapia y cumplimiento (>15 años).
Distribución de índices nivel/dosis (N/D)
en relación con el índice de cumplimiento
(I.C.).*

	N/D > I.C.	N/D < I.C.	Total
Monoterapia	25	6	31
Politerapia	47	30	77
Total	72	36	108

n.s.

* I.C.=0'75 x N/D medio.

Tabla XXVIII. Índice nivel/dosis de carbamacepina en los subgrupos de 3-6 y 7-9 años. Comparación en monoterapia, politerapia y en el total de los casos.

	EDAD (años)	n	\bar{x}	E.S.	p
MONOTERAPIA	3 - 6	42	0'39	0'03	< 0'001
	7 - 9	39	0'57	0'04	
POLITERAPIA	3 - 6	29	0'26	0'03	< 0'02
	7 - 9	35	0'35	0'03	
MONO + POLITERAPIA	3 - 6	71	0'34	0'02	< 0'001
	7 - 9	74	0'47	0'03	

Tabla XXIX. Índice nivel/dosis de carbamacepina en los subgrupos de 7-9 y 10-14 años. Comparación en monoterapia, politerapia y en el total de los datos.

	EDAD (años)	n	\bar{x}	E.S.	p
MONOTERAPIA	7 - 9	39	0'57	0'04	N.S.
	10 -14	39	0'51	0'04	
POLITERAPIA	7 - 9	35	0'35	0'03	< 0'025
	10 -14	30	0'46	0'03	
MONO + POLITERAPIA	7 - 9	74	0'47	0'03	N.S.
	10 -14	69	0'49	0'03	

Tabla XXX. Índice nivel/dosis de carbamacepina en los subgrupos de 10-14 y >15 años. Comparación en monoterapia, politerapia y en el total de los casos.

	EDAD (años)	n	\bar{x}	E.S.	p
MONOTERAPIA	10 - 14	39	0'51	0'04	< 0'001
	> 15	31	1'03	0'07	
POLITERAPIA	10 - 14	30	0'46	0'03	N.S.
	> 15	77	0'52	0'03	
MONO + POLITERAPIA	10 - 14	69	0'49	0'03	< 0'001
	> 15	108	0'67	0'04	

Tabla XXXI. Variación del índice nivel/dosis de carbamacepina según sexo, en monoterapia.

EDAD (años)	VARONES			MUJERES			p
	n	\bar{x}	E.S.	n	\bar{x}	E.S.	
3 - 6	26	0'38	0'04	16	0'42	0'06	N.S.
7 - 9	22	0'59	0'06	17	0'53	0'05	N.S.
10 - 14	26	0'51	0'05	13	0'52	0'08	N.S.
> 15	19	1'02	0'11	12	1'04	0'1	N.S.

Tabla XXXII. Índice nivel/dosis de carbamacepi
na en monoterapia. Comparación
entre los subrupos de dosis.

DOSIS (mg/kg/día)	n	\bar{x}	E.S.	p
< 10	31	0'91	0'09	
				< 0'01
10 - 14'9	41	0'64	0'04	
				< 0'025
15 - 19'9	46	0'51	0'04	
				< 0'02
> 20	33	0'38	0'03	

Tabla XXXIII. Índice nivel/dosis de carbamacepina en cada subgrupo de edad. Comparación en mono y politerapia.

EDAD (años)	MONOTERAPIA			POLITERAPIA			p
	n	\bar{x}	E.S.	n	\bar{x}	E.S.	
3 - 6	42	0'39	0'03	29	0'26	0'03	< 0'005
7 - 9	39	0'57	0'04	35	0'35	0'03	< 0'001
10 - 14	39	0'51	0'04	30	0'46	0'03	N.S.
> 15	31	1'03	0'07	77	0'52	0'03	< 0'001

Tabla XXXIV. Variación del índice nivel/dosis de carbamacepina, según el fármaco asociado, en politerapia.*

EDAD (años)	CBZ + VPA			CBZ + FB			P
	n	\bar{x}	E.S.	n	\bar{x}	E.S.	
3 - 6	6	0'31	0'08	17	0'23	0'03	N.S.
7 - 9	5	0'52	0'08	15	0'35	0'04	< 0'005
10 - 14	12	0'45	0'06	13	0'49	0'06	N.S.
> 15	5	0'72	0'17	46	0'54	0'05	N.S.
TOTAL	28	0'48	0'05	91	0'44	0'03	N.S.

* CBZ = carbamacepina; VPA = valproato; FB = fenobarbital.

Tabla XXXV. Relación entre nivel plasmático y control clínico en politerapia.

	Pacientes controlados	Pacientes no controlados	Total
C_p terapéutica	18	23	41
C_p no terapéutica	6	24	30
Total	24	47	71

n.s.

Tabla XXXVI. Relación entre nivel plasmático y control clínico en monoterapia.

	Pacientes controlados	Pacientes no controlados	Total
C_p terapéutica	16	17	33
C_p no terapéutica	10	11	21
Total	26	28	54

n.s.

Tabla XXXVII. Relación entre nivel plasmático y control clínico en el total de tratamientos (mono y politerapia).

	Pacientes controlados	Pacientes no controlados	Total
C_p terapéutica	34	40	74
C_p no terapéutica	16	35	51
Total	50	75	125

n.s.

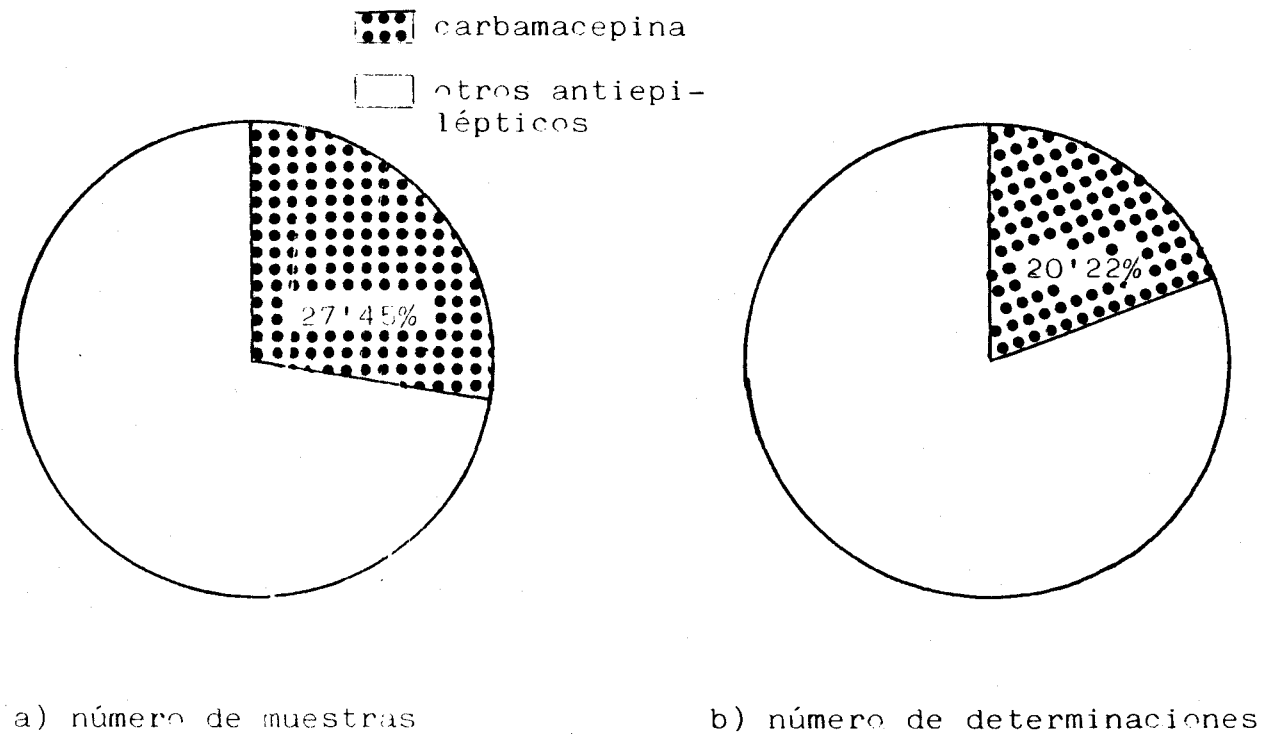


Fig. 3. Porcentaje de las determinaciones de carbamacepina respecto al total de:
a) muestras de pacientes epilépticos monitorizados;
b) determinaciones plasmáticas de antiepilépticos.

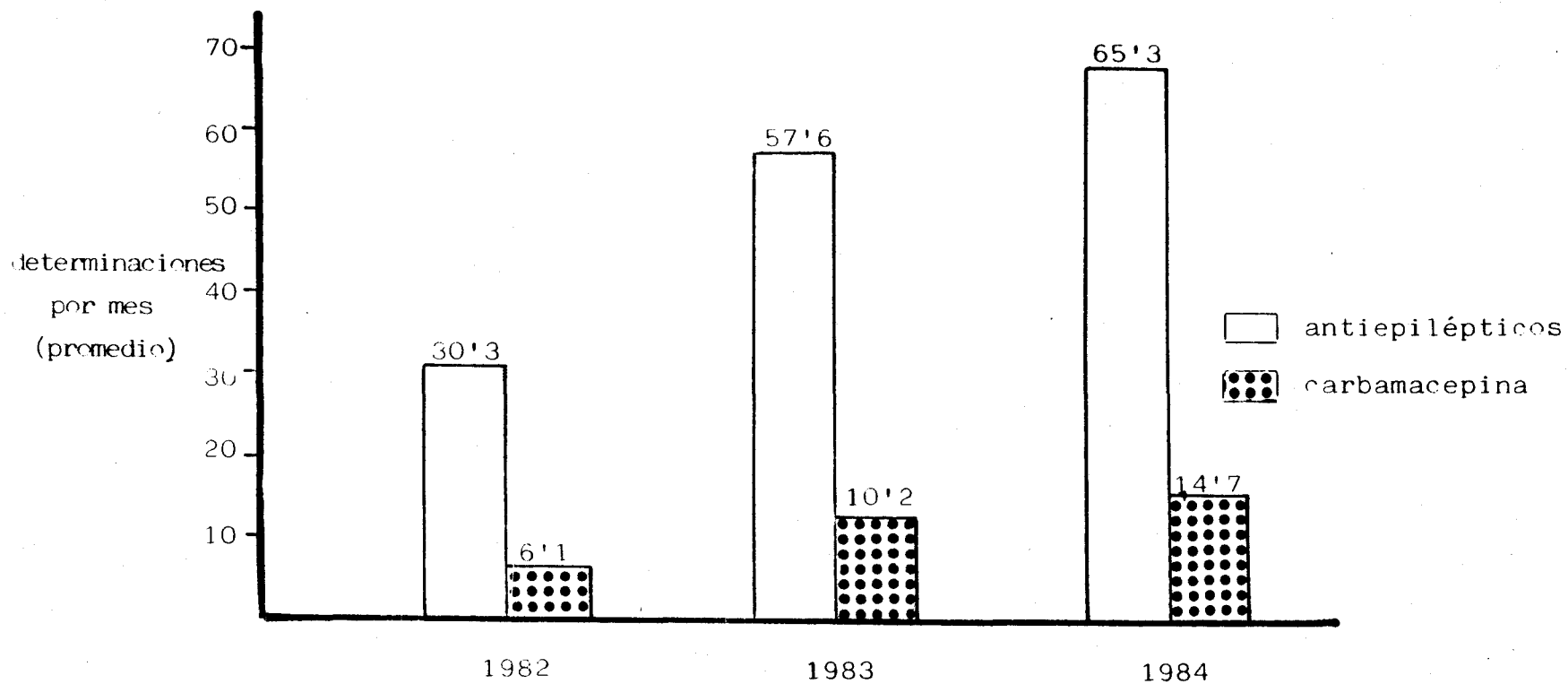


Fig. 4. Evolución cronológica del número de determinaciones de carbamacepina.

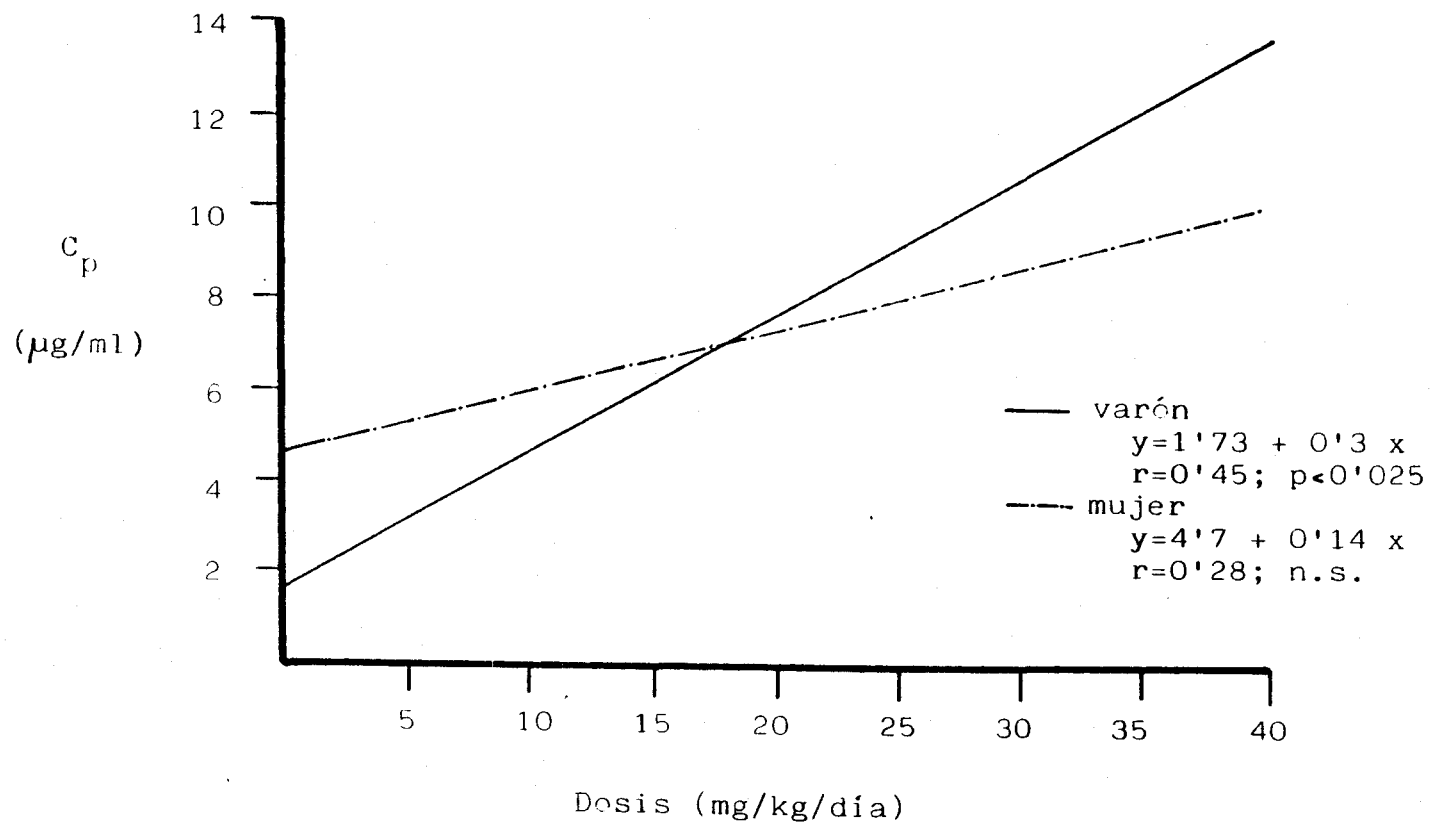


Fig. 5. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina según el sexo, en monoterapia (3-6 años).

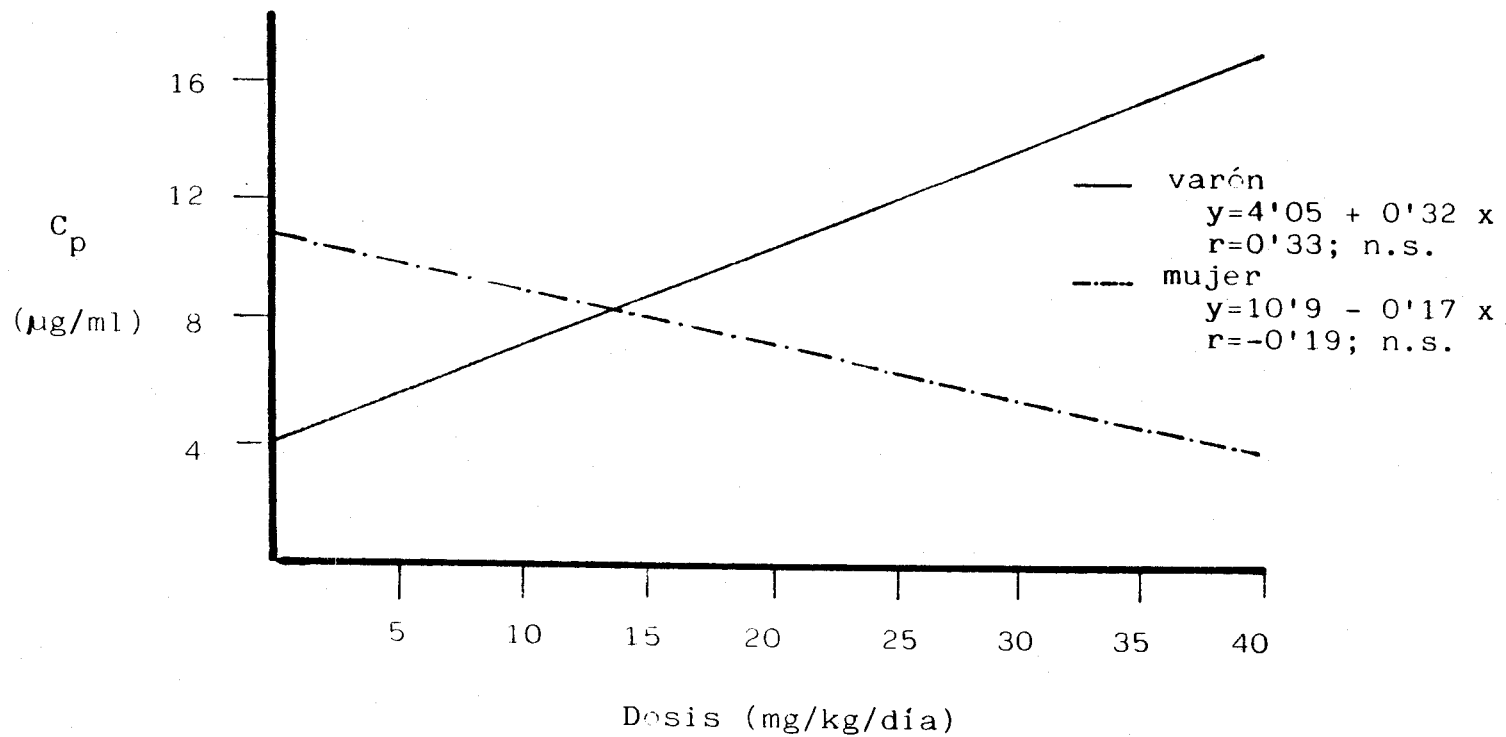


Fig. 6. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina según el sexo, en monoterapia (7-9 años).

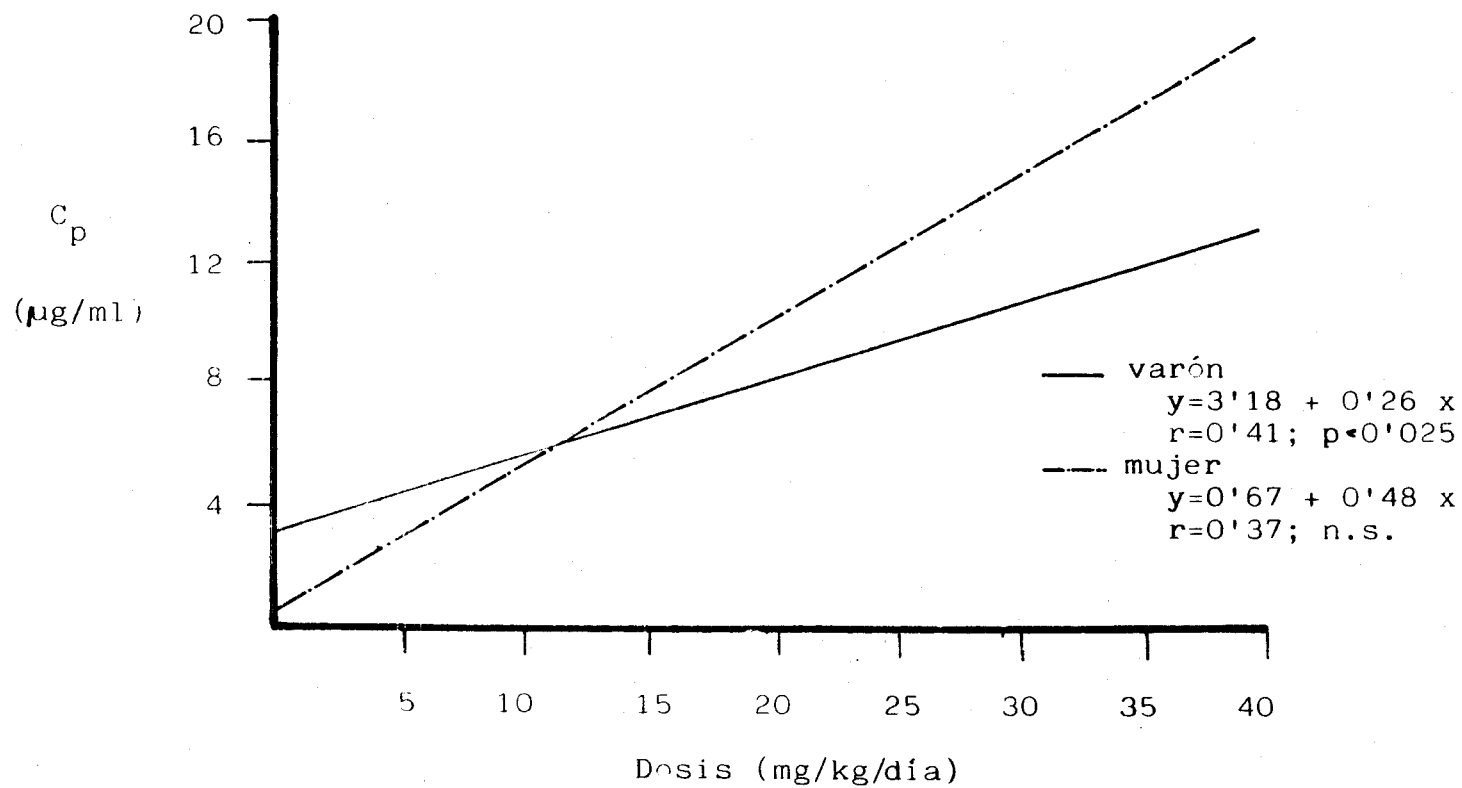


Fig. 7. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina según el sexo, en monoterapia (10-14 años).

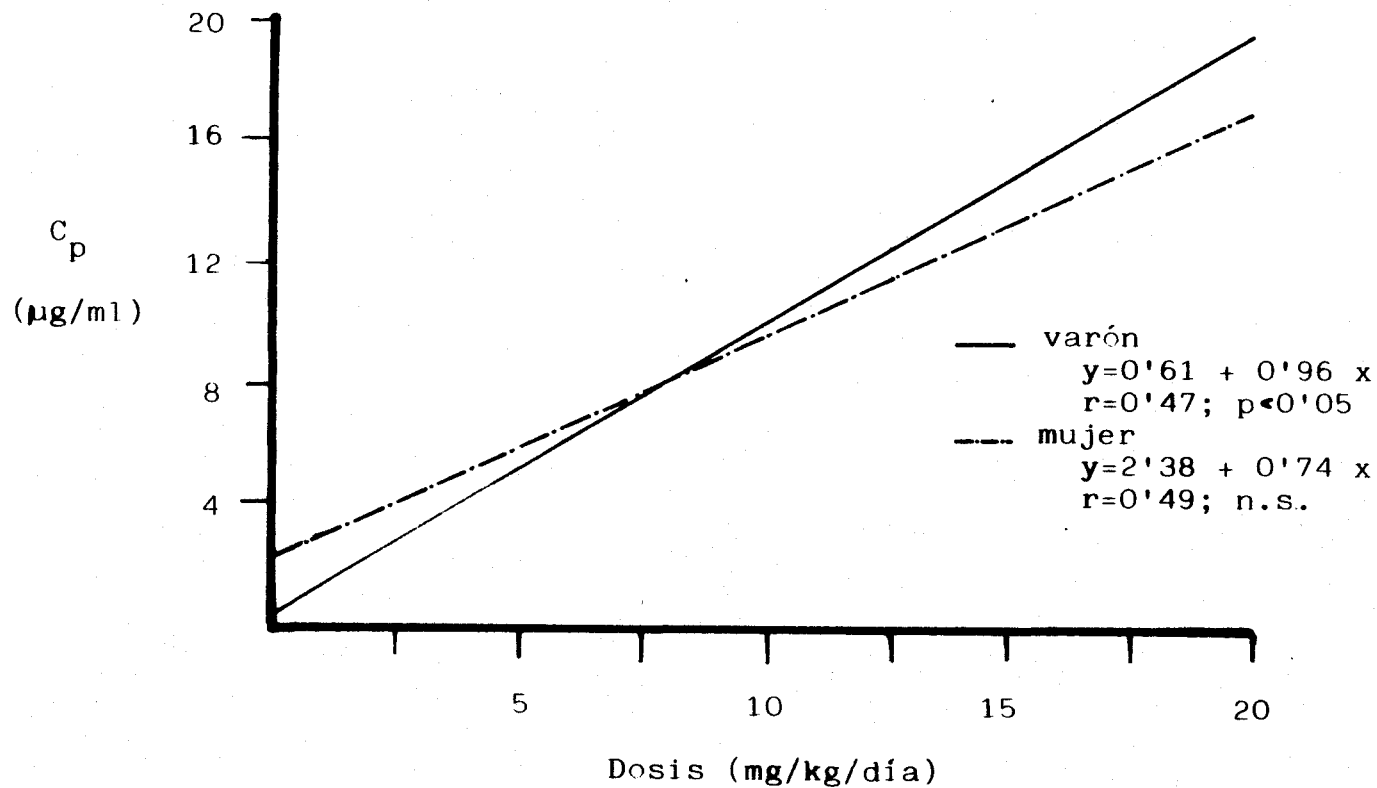


Fig. 8. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina según el sexo, en monoterapia (>15 años).

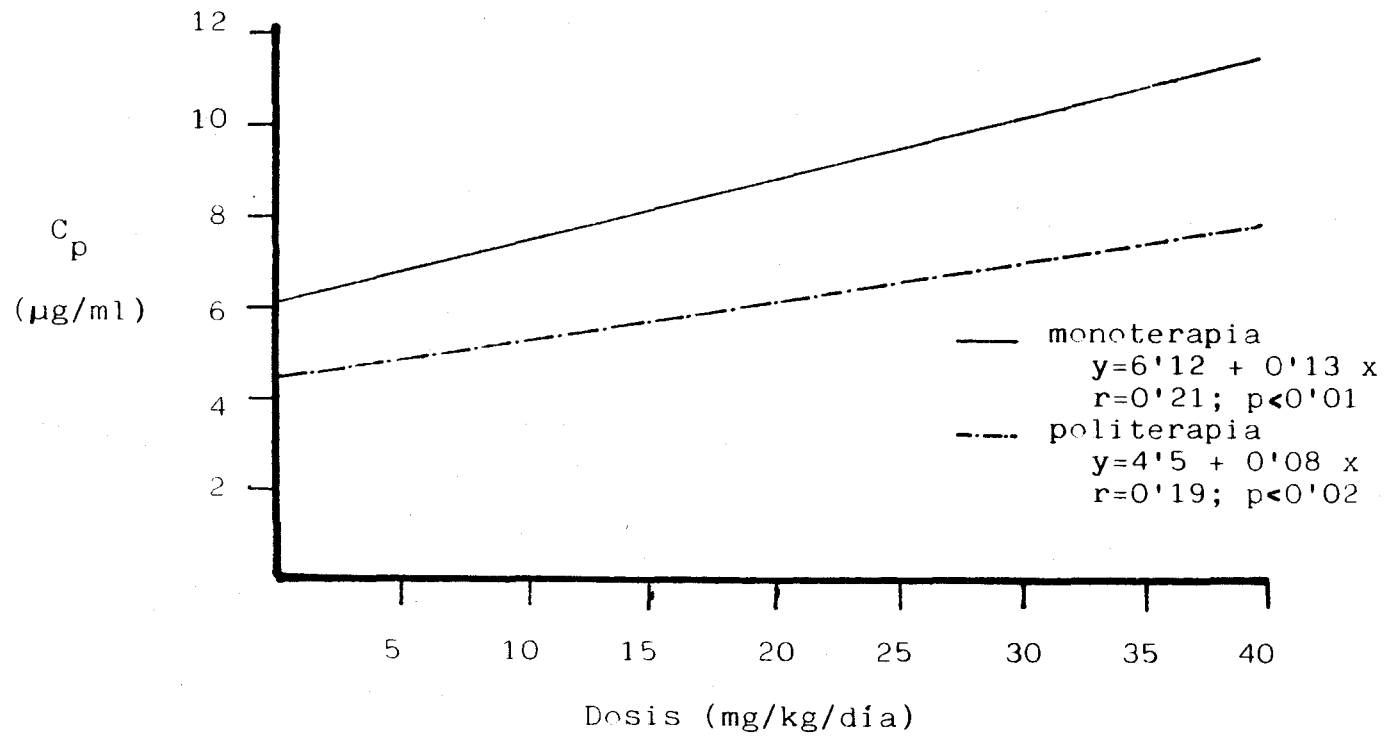


Fig. 9. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia.

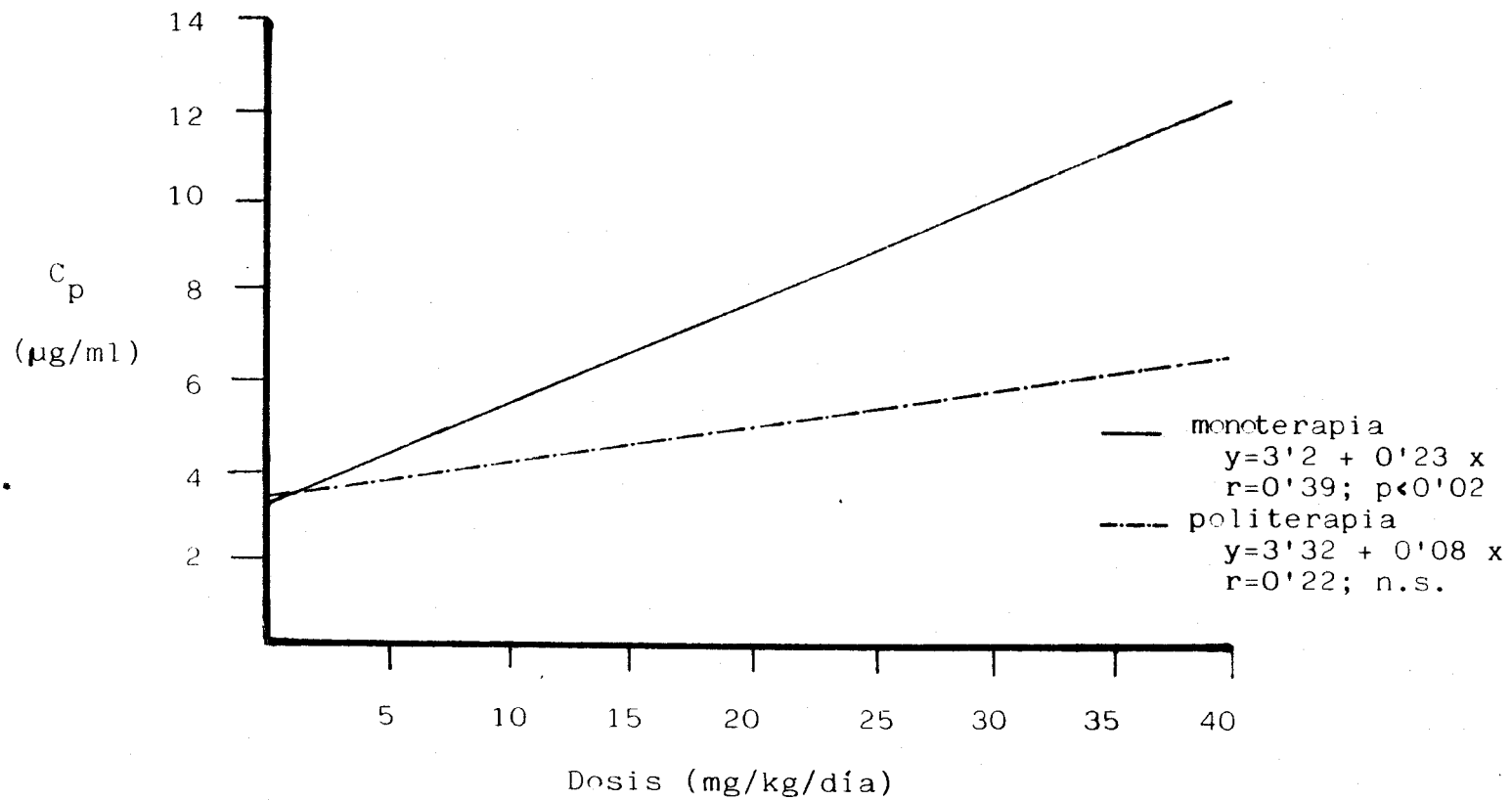


Fig. 10. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia (3-6 años).

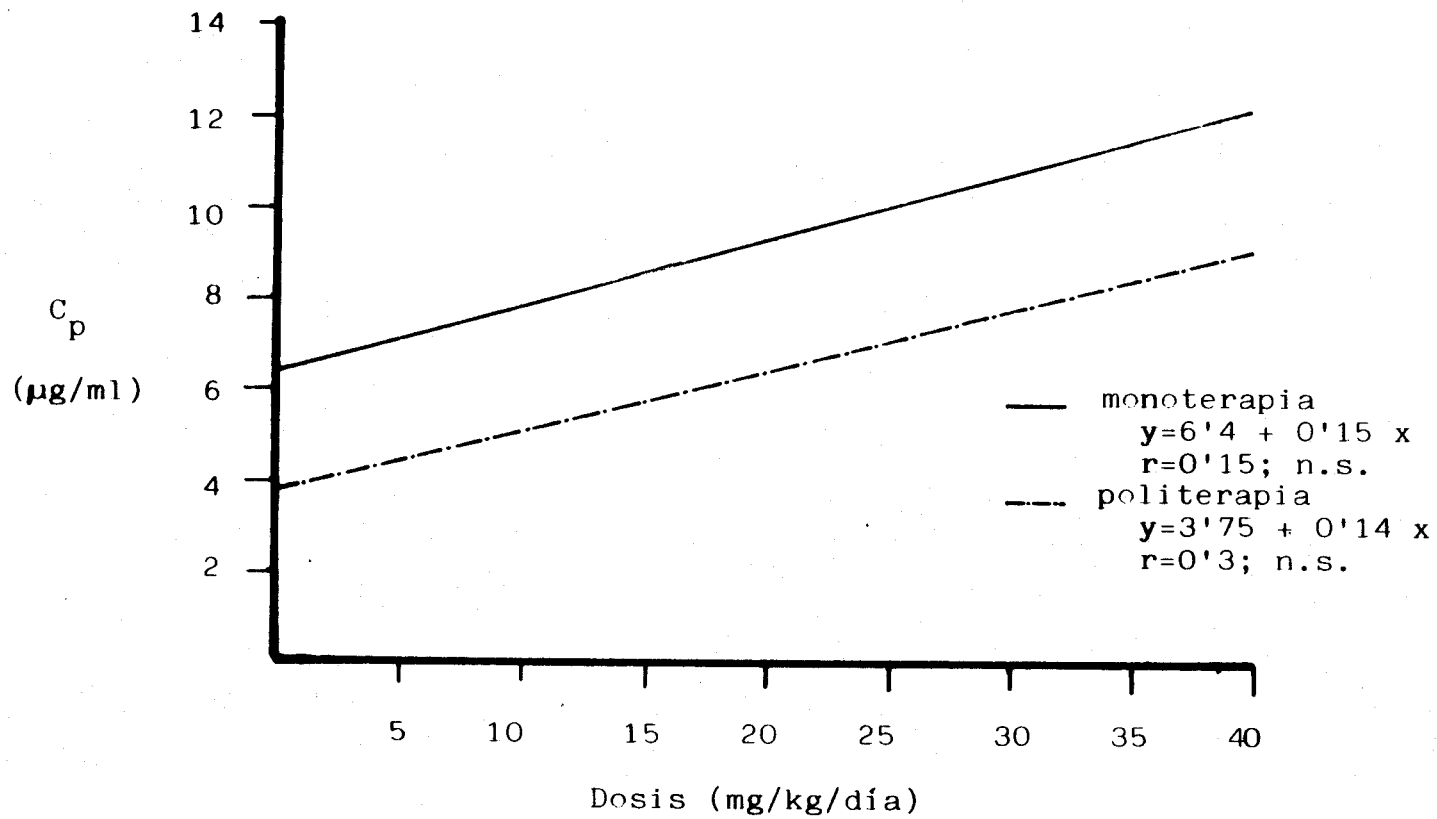


Fig. 11. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia (7-9 años).

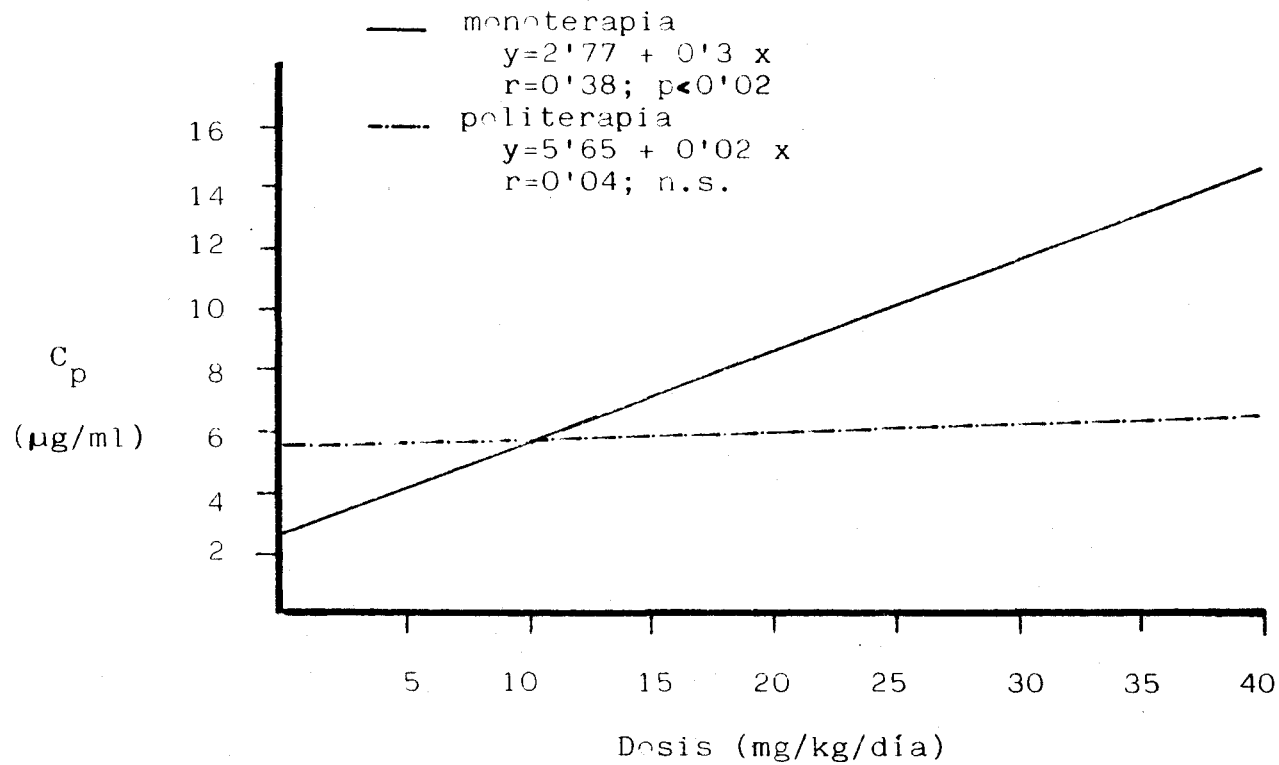


Fig. 12. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia (10-14 años).

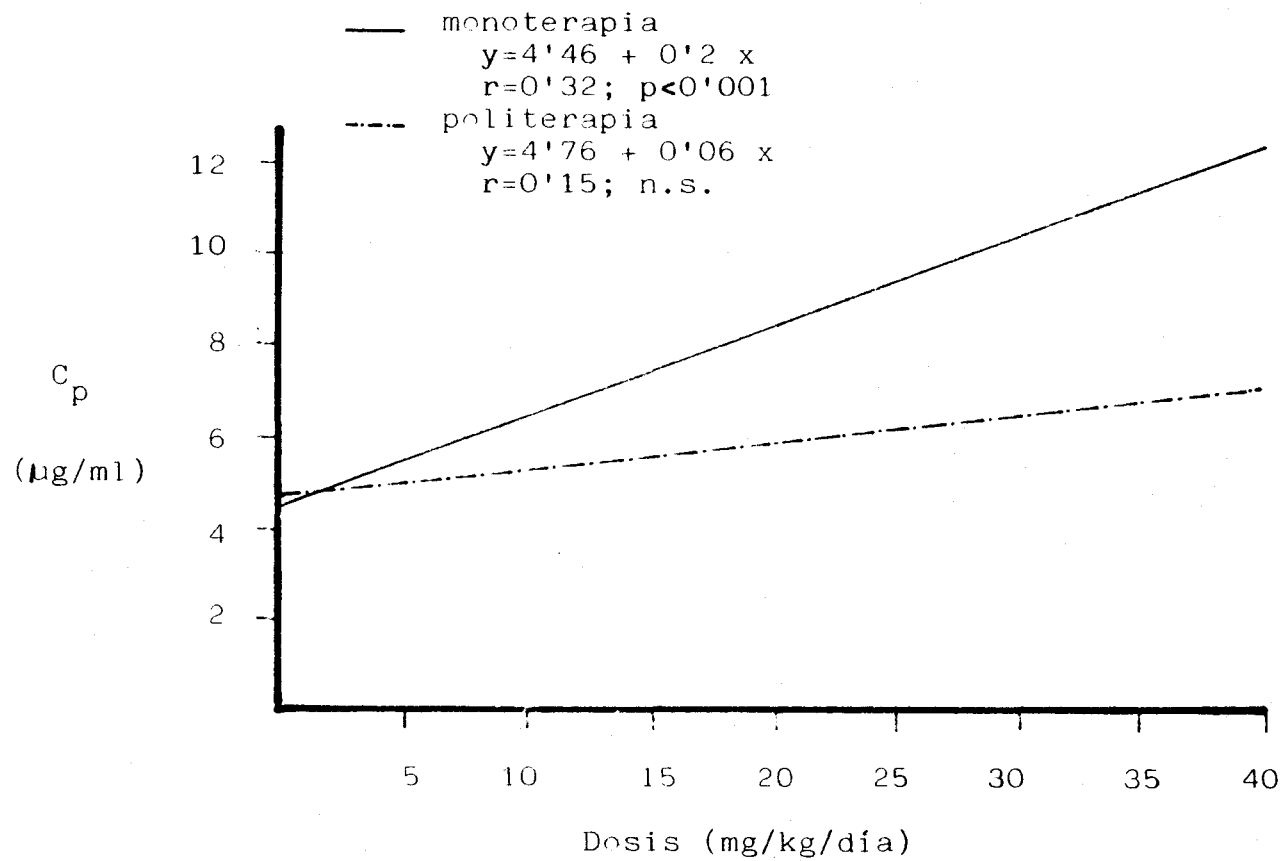


Fig. 13. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia (3-14 años).

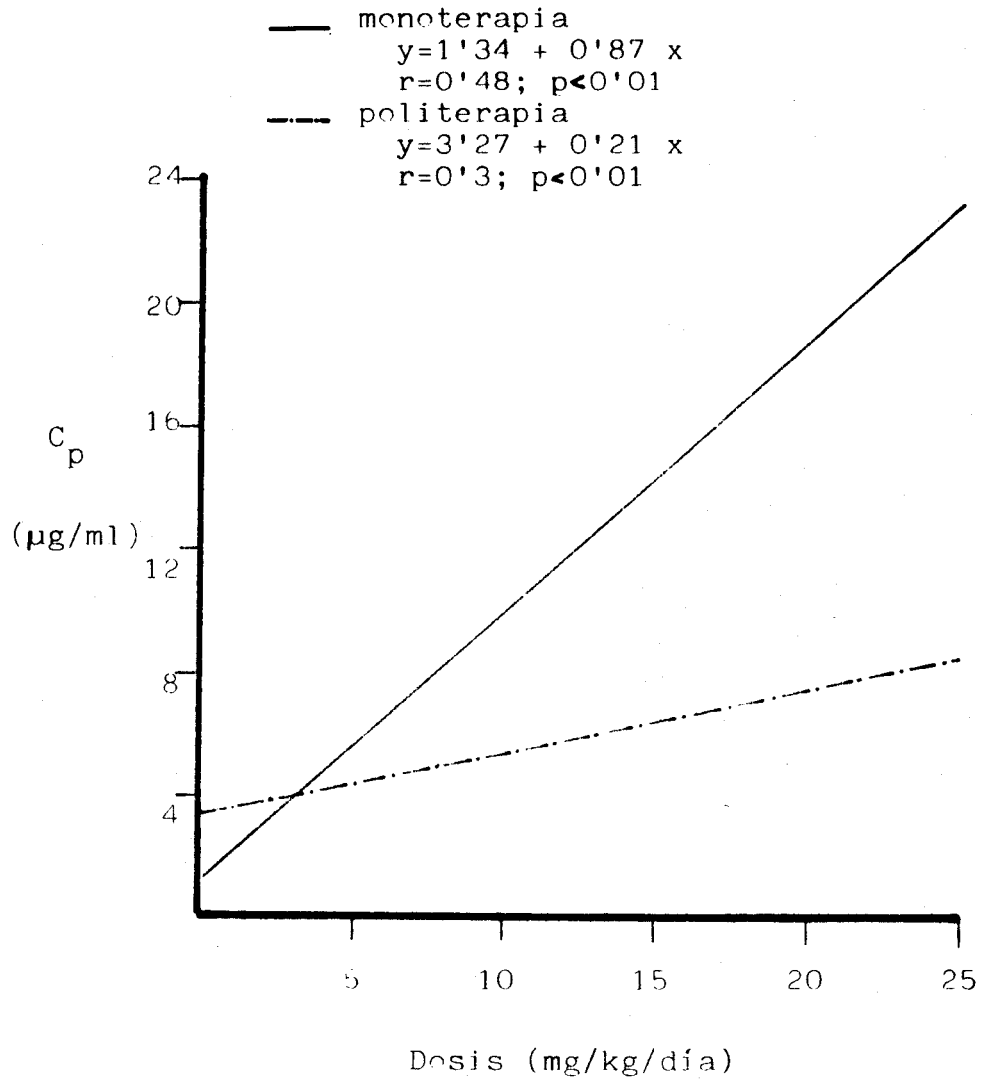


Fig. 14. Correlación entre dosis y nivel plasmático de carbamacepina en mono y politerapia (>15 años).

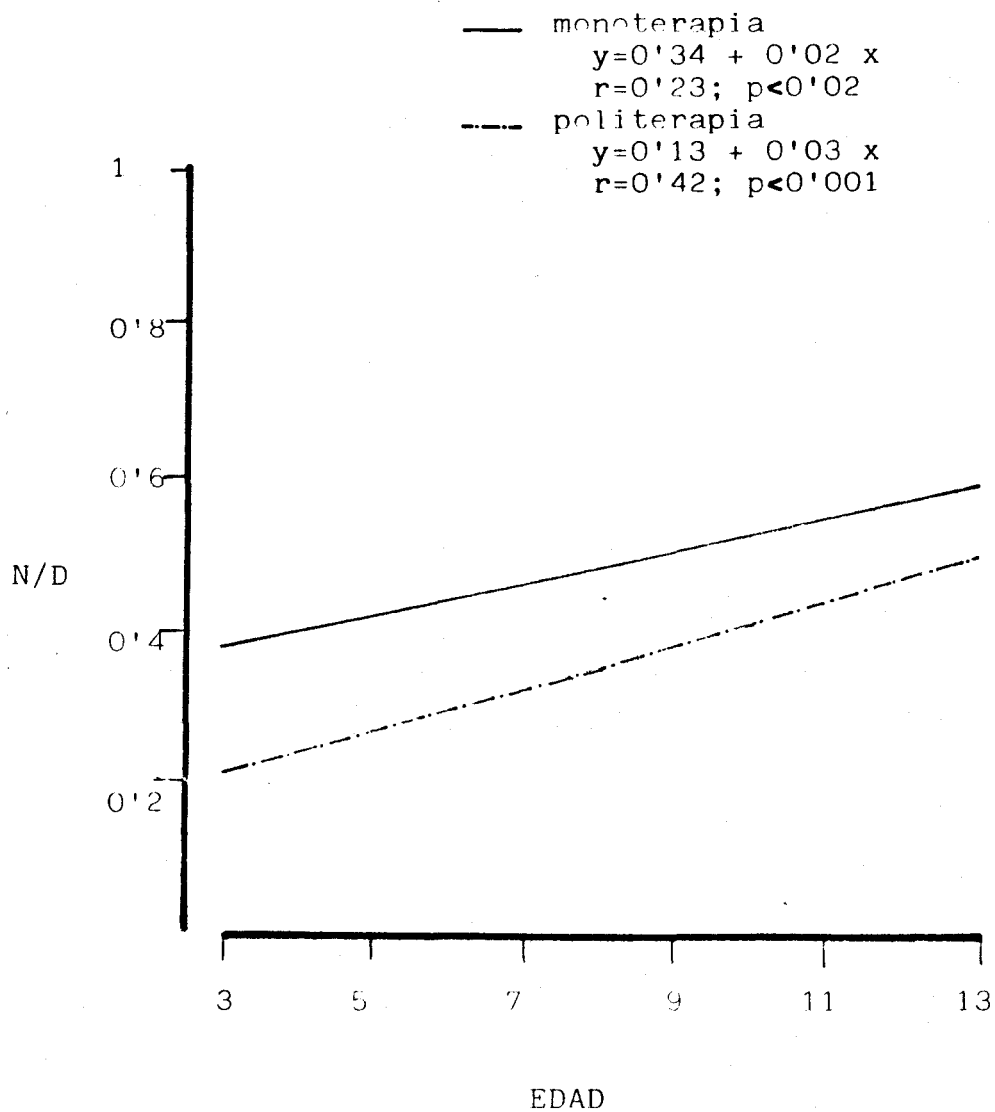


Fig. 15. Correlación entre la edad (en años) y el índice nivel/dosis (N/D) de carbamazepina en mono y politerapia. Pacientes de 3 a 14 años.

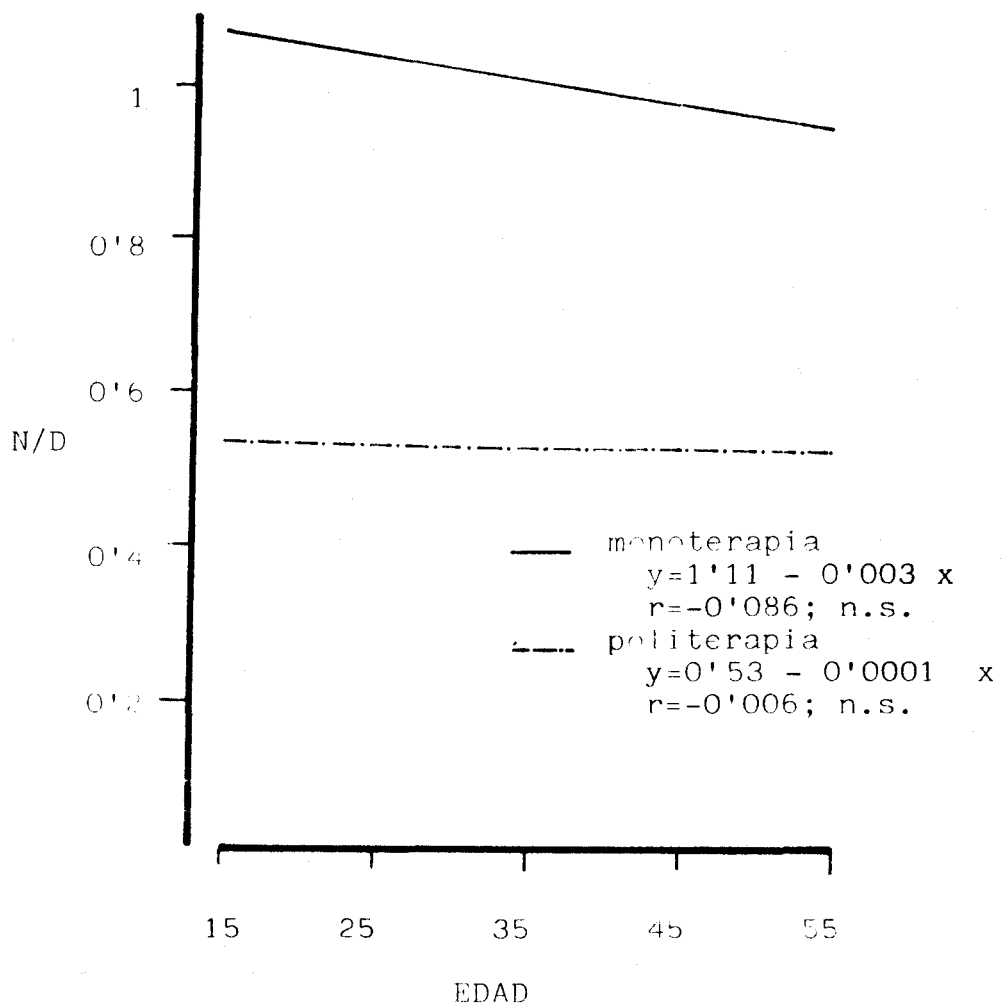


Fig. 16. Correlación entre la edad (en años) y el índice nivel/dosis (N/D) de carbamazepina en mono y politerapia. Pacientes >15 años.

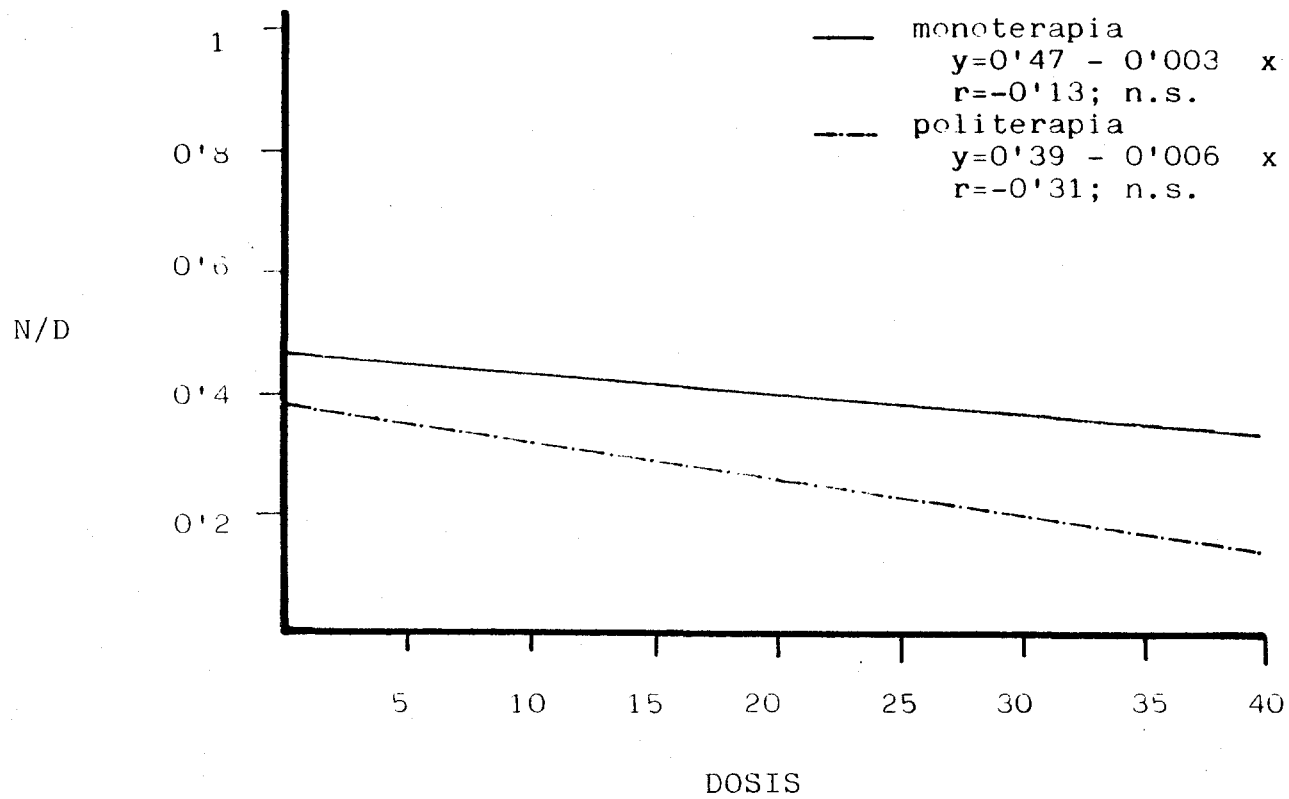


Fig. 17. Correlación entre dosis (en mg/kg) e índice nivel/dosis (N/D) de carbamazepina en mono y politerapia. Pacientes de 3 a 6 años.

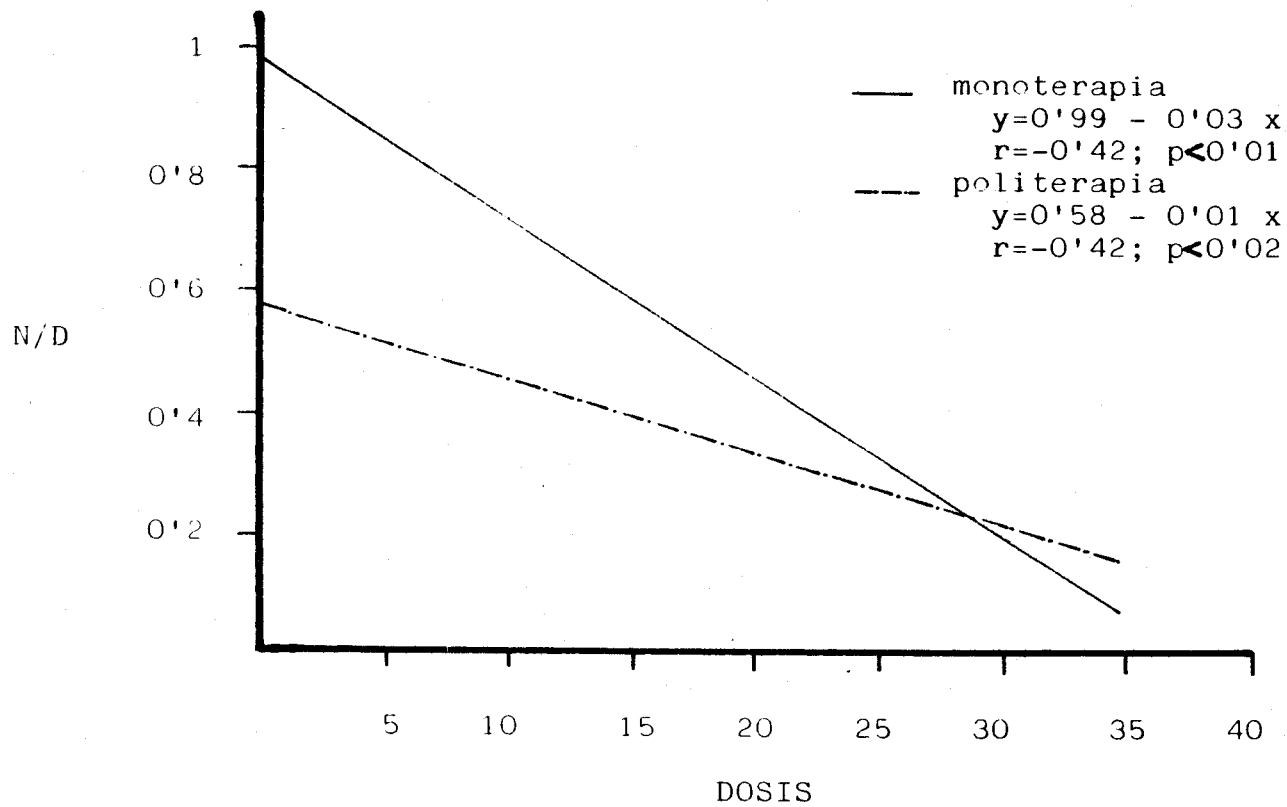


Fig. 18. Correlación entre dosis (en mg/kg) e índice nivel/dosis (N/D) de carbamacepina en mono y poli-
 terapia. Pacientes de 7 a 9 años.

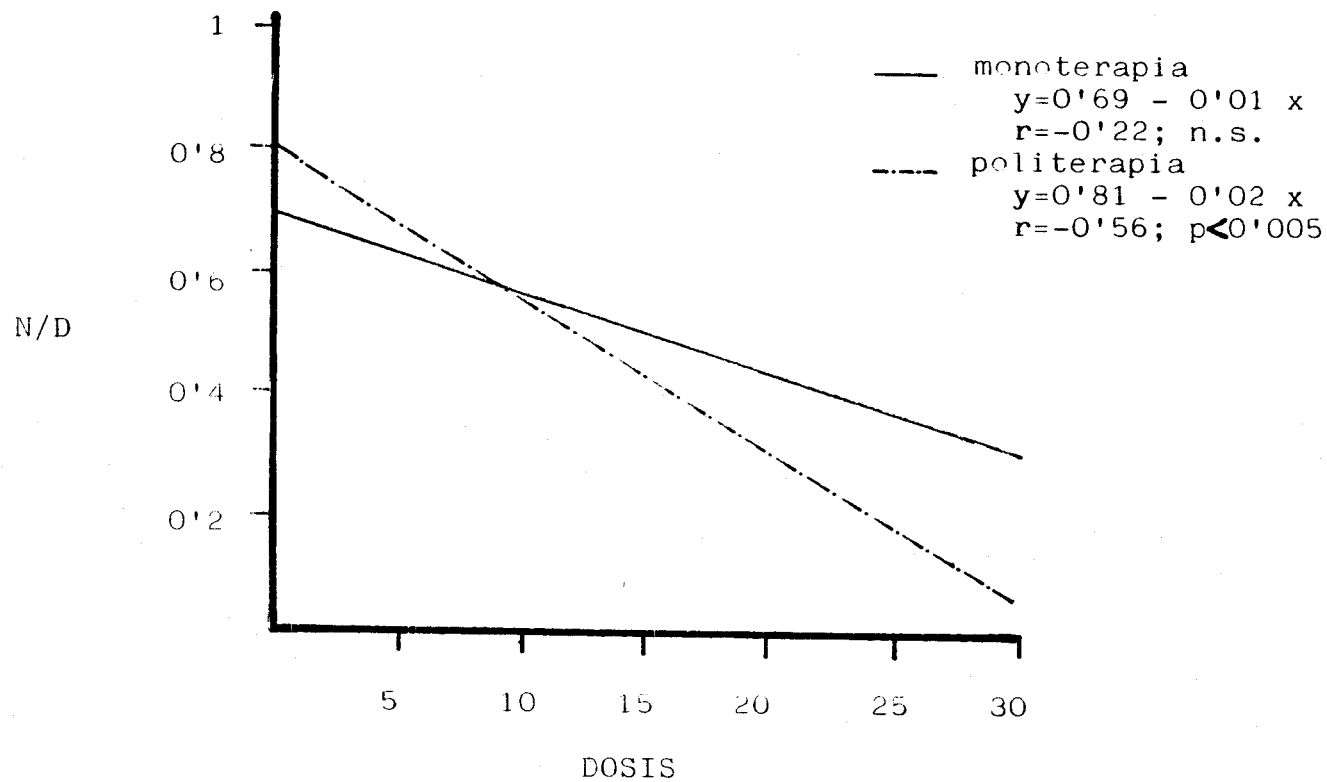


Fig. 19. Correlación entre dosis (en mg/kg/día) e índice nivel/dosis (N/D) de carbamacepina en mono y politerapia. Pacientes de 10 a 14 años.

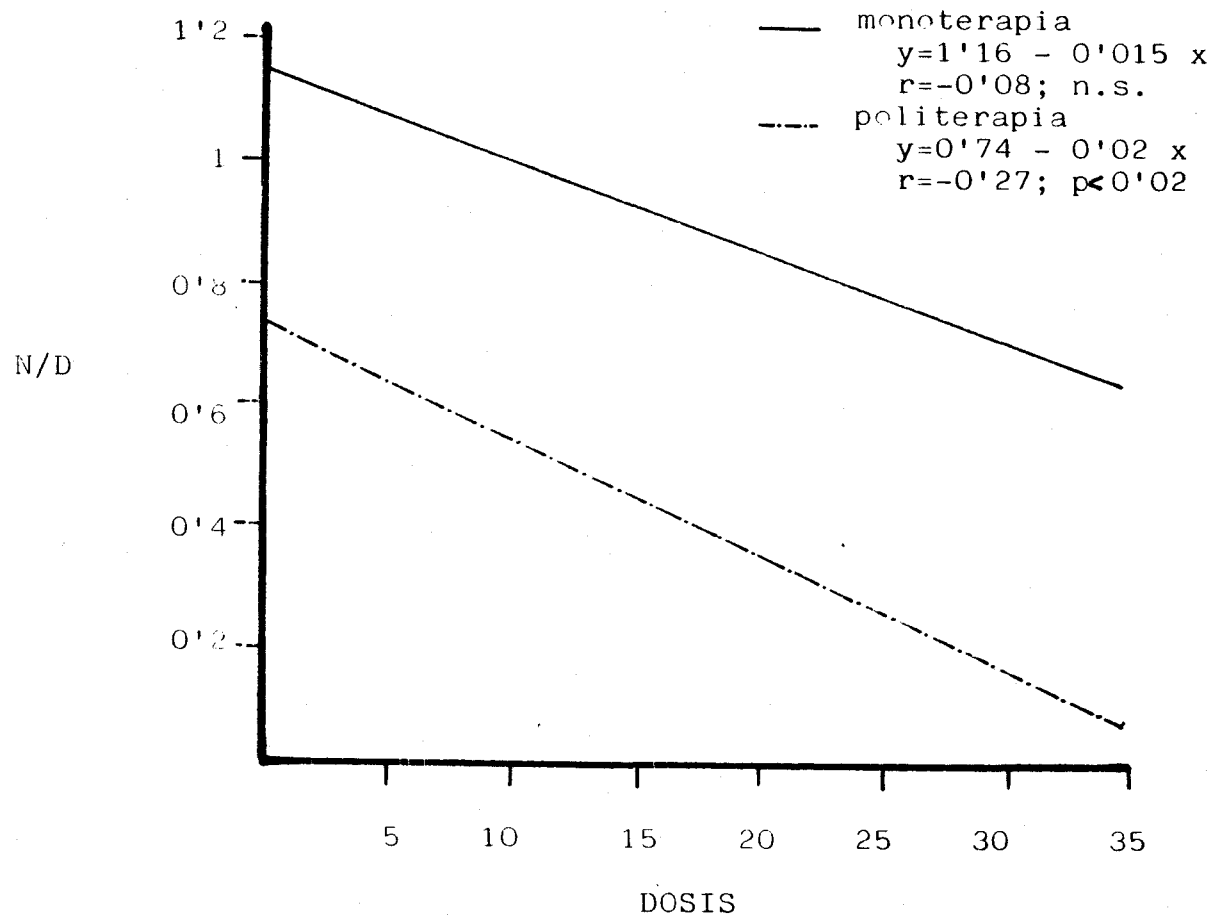


Fig. 20. Correlación entre dosis (en mg/kg/día) e índice nivel/dosis (N/D) de carbamacepina en mono y poli-
 terapia. Pacientes >15 años.

V. DISCUSSION

El control del tratamiento antiepiléptico ocupa un lugar importante en la actividad de un Servicio de Farmacología Clínica, tanto por la trascendencia médica y social de la epilepsia como por la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de tales fármacos en la práctica clínica.

Entre los antiepilépticos principales se encuentra la carbamacepina que, superado el excesivo miedo a sus efectos tóxicos, es cada vez más usada en el tratamiento de algunas formas de esta enfermedad.

1. Distribución de los datos obtenidos.

Los resultados tienen una validez epidemiológica relativa, pues no son extrapolables a todos los pacientes epilépticos tratados con carbamacepina, puesto que corresponden a aquellos pacientes del HUS cuyos niveles fueron monitorizados. No obstante, dichos resultados contribuyen a la mejor descripción de la muestra de pacientes incluidos en el estudio.

En ellos se observa una proporción de varones discretamente mayor que de hembras. El porcentaje de pacientes epilépticos se acerca al 100%, pues sólo en un 0'85% de las peticiones se expresaba un diagnóstico diferente al de epilepsia de algún tipo. Los pacientes seguían tratamiento ambulatorio en más del 90% de los casos y el Servicio que remitió mayor número de muestras fué el de Pediatría. Ello confirma la mayor importancia de la monitorización de los niveles plasmáticos de carbamacepina en los niños, por las variaciones producidas por la edad sobre la relación entre la dosis y el nivel plasmático.

Como era de esperar, el tratamiento con varios antiepilépticos se realizó con mayor frecuencia en los

tipos de crisis de peor pronóstico, como las encefalopatías epileptógenas, crisis secundariamente generalizadas y epilepsia parcial compleja.

El importante porcentaje que supone la carbamacepina entre los antiepilépticos monitorizados, junto al aumento progresivo del número de peticiones y la disminución progresiva del número de antiepilépticos empleados por paciente, observados durante los tres años de duración del estudio, demuestran la utilidad y aceptación en nuestro centro de la monitorización de los niveles plasmáticos de la carbamacepina, en particular.

Estos datos confirman hechos ya conocidos, pues la individualización de la dosis será más ajustada si se realiza en base a los niveles plasmáticos que si se hace según los cambios clínicos observados en el paciente.

También se conoce, y lo corroboran nuestros datos, que la importancia de monitorizar los niveles de este fármaco se debe a su cinética de eliminación dosis-dependiente y a la influencia de diversos factores sobre la relación entre la dosis y el nivel plasmático. Dicha monitorización de niveles es más importante en los niños y en casos de politerapia.

El empleo de dosis diferentes de carbamacepina según las edades de los pacientes es una actitud terapéutica común en la actualidad. Se basa en la disminución de la capacidad biotransformadora del fármaco que presentan los niños conforme aumenta su edad, desde la edad escolar hasta la adolescencia y la edad adulta.

Los niveles plasmáticos encontrados en politerapia son menores que los correspondientes a monoterapia, de acuerdo con lo publicado en estudios previos (34), excepto en el subgrupo de 10 a 14 años, donde no hay diferencias significativas. Por otro lado, en esta edad hay una falta de significación entre las diferen-

cias resultantes de comparar los niveles plasmáticos y los índices nivel/dosis. Esta discrepancia se puede deber a la posibilidad de un cumplimiento peor de la prescripción en la pubertad.

Los menores niveles encontrados en politerapia se deben, probablemente, a la inducción del metabolismo de la carbamacepina por parte de los antiepilépticos con los que se administraba simultáneamente (fenobarbital, fenitoína o primidona). También puede influir un peor cumplimiento de la prescripción, más frecuente en la situación de politerapia.

Esta situación (niveles plasmáticos menores en politerapia) suele inducir al clínico a emplear mayores dosis de carbamacepina en politerapia que en monoterapia.

También coincide nuestro estudio con observaciones anteriores sobre la falta de influencia del sexo sobre los niveles plasmáticos de carbamacepina (118). No obstante, los niveles son algo mayores en los varones que en las mujeres, con la excepción, de nuevo, del grupo de 10-14 años, en el que son ligeramente mayores en aquellas.

2. Implicaciones de la mono y politerapia.

La mayor incidencia de la politerapia entre los adultos se explica por la inclusión en dicho subgrupo de las epilepsias con una evolución más crónica y con mayores probabilidades de refractariedad al tratamiento. El argumento contrario justificaría la mayor incidencia de la monoterapia entre los niños de menor edad (subgrupo de 3 a 6 años), aunque el comienzo temprano de las crisis es un factor favorecedor de la refractariedad al tratamiento.

La baja frecuencia con que se asocia a la car-

bamacepina uno de los antiepilépticos principales, la fenitoína, puede relacionarse con la semejanza del espectro antiepiléptico de ambos fármacos.

Al analizar la distribución de los niveles no incluidos dentro del rango terapéutico (4-10 $\mu\text{g/ml}$), encontramos un predominio de niveles subterapéuticos en los casos de politerapia, que podría deberse a:

- a) La utilización de menores dosis.
- b) Un peor cumplimiento de la prescripción.
- c) La inducción enzimática por otros fármacos (fenobarbital, fenitoína, etc.).

En nuestro estudio no se confirma ninguna de las dos primeras posibilidades y los resultados sólo están de acuerdo con la tercera, pues se encontraron menores niveles plasmáticos e índices nivel/dosis en los casos de politerapia.

Por su parte, los mayores niveles e índices nivel/dosis encontrados en casos de monoterapia se corresponden con el predominio de los niveles suprat^{er}ap^{er}uticos.

3. Valoración del cumplimiento.

El cumplimiento de la prescripción está reconocido como uno de los principales problemas del tratamiento del paciente epiléptico. Las causas de su importancia son:

- a) La alta incidencia con que ocurre.
- b) Su frecuente asociación con niveles subterapéuticos del antiepiléptico empleado.
- c) La mayor dificultad para la individualización de la dosis.

Las publicaciones sobre el cumplimiento se han hecho frecuentes, sobre todo las referidas a sus causas y factores asociados. Sin embargo, son menos numerosos

los trabajos que estudian los métodos para su valoración, mediante la monitorización de niveles, pese al indudable avance que ello supondría.

Desde luego, la monitorización de niveles plasmáticos puede diferenciar las concentraciones bajas debidas a una mayor biotransformación del fármaco, cuantificando tanto el mismo como su metabolito (188).

El problema radica en el análisis de la correlación entre la dosis y el nivel plasmático para cada paciente o para una población, y no se ha logrado aún una respuesta satisfactoria al mismo.

La valoración del cumplimiento de la prescripción puede realizarse mediante:

- 1) La comprobación de la ausencia de la carbamacepina en el plasma. Este método permite diagnosticar con certeza el incumplimiento absoluto de la prescripción, pero pasa por alto cumplimientos incorrectos o irregulares.
- 2) La determinación de los niveles plasmáticos que se encuentren por debajo del límite inferior del rango terapéutico supone un avance respecto al método anterior, pues diagnostica tanto los incumplimientos como los malos cumplimientos.

Sin embargo, no informa sobre la relación de la dosis administrada o prescrita con el nivel plasmático alcanzado, ni sobre los factores que la determinan.

Esta forma de valorar el cumplimiento es muy utilizada por los clínicos, por su sencillez y por la importancia que se le da a la obtención de un nivel plasmático incluido dentro del rango terapéutico.

- 3) La comprobación de una reducción mayor del 20% del índice nivel/dosis respecto al hallado en determinaciones anteriores en el mismo paciente.

De esta forma sólo se detectan los incumplimientos extremos, pues debe transcurrir algún tiempo para obtener varias determinaciones en el paciente. En los niños, como existe un descenso de la eliminación del fármaco con el aumento de la edad, se modificaría el índice nivel/dosis durante el tiempo referido anteriormente. Todo ello dificultaría adicionalmente la valoración del cumplimiento mediante dicho índice.

Para valorar el buen cumplimiento de la prescripción se ha sugerido hallar el índice nivel/dosis al principio del tratamiento (5). En el caso de la carbamacepina, esto habrá que hacerlo una vez transcurrido un mes desde el inicio del tratamiento o del cambio de dosis, cuando se ha alcanzado la autoinducción máxima. De otra forma se obtiene un índice mayor del correspondiente al tratamiento crónico.

Otra objeción a esta forma de valoración del cumplimiento es la cinética dosis-dependiente de la carbamacepina, que dificulta su aplicación en caso de administración de dosis altas. En estos casos corresponde una mayor eliminación y un menor índice nivel/dosis, sin que ello signifique un mal cumplimiento.

Pese a todo, este método es el menos malo que se conoce y proporciona, además, una aproximación cuantitativa al diagnóstico de mal cumplimiento de la prescripción.

El método que proponemos ("índice de cumplimiento"), al establecer un límite fijo para cada subgrupo de edad, evita la variabilidad individual del índice nivel/dosis.

Aunque al utilizarlo es más probable el diag-

nóstico falso de mal cumplimiento en las edades menores del subgrupo, puede ser útil como valoración comparativa del cumplimiento entre diversos subgrupos, pues sus inconvenientes y errores afectan, por igual, a todos ellos.

En los resultados de nuestro estudio no existe una variación significativa del grado de cumplimiento en ninguno de los subgrupos de edad, ni en el total de la muestra ni siquiera en monoterapia. Ello discrepa de otros estudios, en los que se detecta un peor cumplimiento en los niños de mayor edad (49). Tampoco se han encontrado diferencias significativas en el cumplimiento entre ambos sexos, dentro de cada subgrupo de edad.

Se acepta que en monoterapia hay un mejor cumplimiento que en politerapia. Sin embargo, en nuestro estudio no se han observado diferencias significativas al respecto, aunque son mayores en el subgrupo de edad superior a los 15 años. En consecuencia, este resultado hace dudar de la validez del método de valoración del cumplimiento propuesto por nosotros para la comparación entre subgrupos.

4. Relación entre dosis y nivel plasmático.

El estudio de la relación entre la dosis utilizada y el nivel plasmático obtenido tiene un interés particular en el caso de la carbamacepina, tanto por la variabilidad de su biodisponibilidad y biotransformación como por su cinética de eliminación dosis-dependiente, con una constante de eliminación que aumenta a medida que se administran dosis mayores (51).

Por todo ello, la correlación dosis-nivel plasmático de carbamacepina es pobre en la mayoría de los estudios realizados al respecto. Existen algunas excepciones, en que dicha correlación ha sido significativa

frente a cero, quizá porque estaban más perfilados los criterios de agrupación de datos (12,118). No obstante, también en ellos se coincide con los anteriores en la gran variabilidad de los niveles plasmáticos obtenidos para las distintas dosis.

En estudios anteriores al nuestro realizados en nuestro país no se han incluido pacientes adultos (6). En nuestro estudio no se ha desechado ningún dato por supuesto incumplimiento, al no haber seguridad absoluta de esta circunstancia, para no modificar erróneamente los resultados.

Se han confirmado las características de la correlación entre dosis y nivel plasmático que es, en general, pobre en valor absoluto, positiva y estadísticamente significativa frente a cero. No tenemos explicación para la correlación negativa y no significativa del grupo de hembras de 7 a 9 años.

La influencia de la edad sobre la correlación dosis-nivel es significativa en el subgrupo de mayores de 15 años, tanto en monoterapia como en politerapia, en razón a las características farmacocinéticas similares de los individuos que lo componen.

En el total del grupo de niños (3-14 años) existe una correlación positiva en monoterapia, lo que contradice otros resultados (12). Sin embargo, se trata de una contradicción aparente, ya que en aquellos la regresión lineal se realizó sin diferenciar monoterapia de politerapia y los adolescentes (15-18 años) se incluyeron entre los niños, pese a que su farmacocinética se asemeja más a la del adulto.

Sin embargo, la variabilidad de los datos es tan grande que, en los niños, al analizar por regresión lineal los niveles y las dosis no hay correlación significativa en casi ninguno de los subgrupos. Las excepciones aparecen, en monoterapia, en los subgrupos de 3-6

y 10-14 años.

Se conoce que la variabilidad de los niveles plasmáticos correspondientes a cada dosis hace imposible cualquier predicción con exactitud. El problema se complica al considerar que la dosis administrada no siempre es la prescrita, por el posible incumplimiento.

Existe una mejor correlación dosis-nivel plasmático en monoterapia que en politerapia, excepto en el subgrupo de 7 a 9 años. Esto parece lógico, pues la politerapia es, "per se", un factor de distorsión de los niveles plasmáticos esperados.

Por ello, sólo se ha analizado la influencia del sexo en dicha correlación en los pacientes sometidos a monoterapia. Se ha comprobado en todos los subgrupos de edad una correlación de mayor significación estadística en los varones respecto a las mujeres. Ello sugiere un peor cumplimiento en éstas respecto a los varones.

El índice nivel/dosis de un antiepiléptico es una forma sencilla de cuantificar la relación entre la dosis y el nivel plasmático. Por ello, suele utilizarse frecuentemente para el ajuste de dosificación en los Servicios que realizan actividades asistenciales de farmacocinética clínica.

En nuestro estudio se observa, en los niños, un aumento del índice nivel/dosis con la edad, confirmando los resultados de otros autores (6,12,118). Este aumento también se manifestó como una correlación positiva y significativa entre la edad y el índice nivel/dosis, tanto en mono como en politerapia (esta correlación fue nula en los adultos). Al comparar el índice nivel/dosis entre los distintos subgrupos de edad, resulta mayor en el de adultos con respecto a los niños.

Coincidiendo con otros autores, se ha observado que los índices nivel/dosis encontrados en monoterapia son mayores que los correspondientes a politerapia,

como ocurre con los niveles plasmáticos en mono y en politerapia y por los mismos motivos.

El índice nivel/dosis del subgrupo de 10-14 años no presenta diferencias significativas con otros subgrupos, ni en monoterapia (subgrupo de 7-9 años), ni en politerapia (subgrupo de > 15 años), ni en el total de casos (subgrupo de 7-9 años). Tampoco las presenta cuando se compara este subgrupo en mono y politerapia. La falta de diferencias entre los subgrupos de 10-14 y >15 años tiene poca trascendencia, pues sólo se presenta en politerapia.

En resumen, los índices correspondientes al subgrupo de 10-14 años no aumentan significativamente con respecto al de 7-9 años, lo que puede atribuirse a un peor cumplimiento de la prescripción en los componentes del citado subgrupo, que corresponde a la pubertad.

Se han encontrado índices menores con las dosis más altas, tanto en la comparación por subgrupos de dosis como en el análisis de la correlación entre dosis e índice nivel/dosis por regresión lineal. Ello puede deberse:

- a) Al empleo de dosis mayores en los niños más pequeños, en los cuales el índice nivel/dosis es menor, al ser mayor su capacidad de eliminación.
- b) A la existencia de una constante de eliminación mayor con las dosis más altas (51).

Como la disminución del índice nivel/dosis con el aumento de las dosis se mantiene en cada subgrupo, cabe pensar en la posibilidad del aumento progresivo de la constante de eliminación con el aumento de la dosis.

En los niños sometidos a monoterapia, los índices obtenidos son mayores que los encontrados por otros autores (6,12). Ello se debe, posiblemente, a las menores dosis de carbamacepina utilizadas en nuestro estu-

dio. Como las diferencias observadas son grandes, ello obliga a pensar en la participación de algún otro factor. Una posibilidad sería una tasa de eliminación diferente entre las poblaciones de tales estudios, aunque tampoco podría excluirse una biodisponibilidad diferente de la carbamacepina.

5. Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico.

Diversos factores alteran esta relación (167). Entre ellos pueden enumerarse:

- 1) La biotransformación de la carbamacepina a un metabolito, el 10-11 epóxido de carbamacepina, cuya actividad anticonvulsivante se ha demostrado con seguridad en animales (47).
- 2) Los métodos de trabajo y, entre ellos:
 - a) La homogeneidad de los grupos de pacientes en cuanto a la edad, la dosis administrada y el tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos.
 - b) El momento de la toma de muestras, que debe hacerse una vez pasado un mes, al menos, desde el inicio del tratamiento o el cambio de dosis. Con ello se consigue alcanzar el nivel estable en la fase de equilibrio estacionario y, posteriormente, la autoinducción máxima.

Lógicamente, la frecuencia de pacientes controlados debe ser mayor entre los pacientes con "niveles terapéuticos" que en aquellos cuyos niveles están fuera del rango terapéutico ya que, de no ser así, habría que dudar de la validez de dicho rango.

En nuestro estudio, esto no ocurre en monoterapia, politerapia ni en el total de casos. Conviene señalar que puede ser un resultado engañoso, quizás debido a la escasez

de datos relacionados con el control de las crisis que se consignan en la hoja de petición. No obstante, también cabe pensar en la existencia de dos rangos terapéuticos distintos para la carbamacepina, en mono y politerapia. Se ha señalado que los niveles terapéuticos serían más bajos en politerapia que en monoterapia, debido a la mayor formación del metabolito activo(114).

VI. CONCLUSIONES

1. La carbamacepina es uno de los antiepilépticos monitorizados con más frecuencia en el HUS.
2. El número de determinaciones de carbamacepina ha aumentado progresivamente durante los 3 años de duración del estudio.
3. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran varones (60%).
4. En casi todos los pacientes monitorizados el diagnóstico era de epilepsia (92%) y en más de la mitad de los casos (57%) eran epilepsias parciales.
5. Los diagnósticos asociados con más frecuencia a politerapia fueron: encefalopatía epileptógena, epilepsia secundariamente generalizada y epilepsia parcial compleja.
6. La mayoría de los pacientes (96%) estaban en tratamiento ambulatorio.
7. La mayoría de los pacientes (55%) estaban en tratamiento con más de un fármaco antiepiléptico.
8. Los Servicios que remitieron un mayor número de muestras fueron los de Pediatría y Neurología, en este orden.
9. En Pediatría, existe una proporción inversa entre la edad y la cuantía de la dosis utilizada.
10. Los niveles obtenidos en monoterapia fueron mayores que los obtenidos en politerapia.
11. El sexo no influye en los niveles plasmáticos de carbamacepina.
12. La mayoría de los niveles que se encontraban fuera del rango terapéutico correspondían a politerapia (si se trataba de niveles subterapéuticos), o a monoterapia (si eran niveles supraterapéuticos).

13. La mayor incidencia de politerapia se dió entre los adultos, mientras que la monoterapia fué más frecuente entre los niños de menor edad (3-6 años).
14. El número de antiepilépticos empleados por paciente en el HUS ha disminuido desde el comienzo de la monitorización de los niveles plasmáticos (1982).
15. El fármaco asociado más frecuentemente a la carbamacepina fué el fenobarbital.
16. El índice de cumplimiento propuesto no evidencia diferencias de cumplimiento entre los grupos de edad, los sexos y la utilización de uno o más antiepilépticos.
17. La correlación dosis-nivel plasmático de carbamacepina no es útil para predecir el nivel estable obtenido con una dosis determinada, por la escasa cuantía de los coeficientes de correlación.
18. En niños, el coeficiente de correlación es mayor en monoterapia que en politerapia, excepto en el subgrupo de 7 a 9 años, y también es mayor para los varones que para las hembras.
19. Existe una correlación positiva entre la dosis y el nivel plasmático, excepto en el subgrupo de niñas de 7 a 9 años.
20. Existe una mayor correlación dosis-nivel plasmático para varones y en monoterapia.
21. El índice nivel/dosis:
 - a) Aumenta en los niños con la edad, tanto en monoterapia como en politerapia.
 - b) Es mayor en los adultos que en los niños.
 - c) No se modifica con la edad, en los adultos.
22. El sexo no influye en el valor del índice nivel/dosis.

23. El índice nivel/dosis disminuye a medida que se aumentan las dosis.
24. El índice nivel/dosis es mayor en monoterapia que en politerapia.

VII. RESUMEN

En esta tesis se han revisado y actualizado los conocimientos existentes sobre el empleo de la carbamacepina en pacientes epilépticos y la monitorización de sus niveles plasmáticos.

Se ha analizado la importancia actual de la carbamacepina en el tratamiento de la epilepsia, con referencia a sus indicaciones, duración mínima del tratamiento antiepiléptico y posibles causas de su fracaso. También se estudian las ventajas de su empleo en monoterapia y los factores favorecedores de la politerapia.

Seguidamente, se exponen las indicaciones de la monitorización de niveles plasmáticos de antiepilépticos, cada día más utilizada y las dificultades existentes para su aplicación práctica, así como los requisitos necesarios para aumentar su significación clínica. Un aspecto importante a considerar en el caso de la carbamacepina es el momento de la toma de muestras.

Entre los métodos analíticos que pueden utilizarse para la determinación se ha insistido en los más empleados, como los inmunoensayos enzimático y de polarización fluorescente, así como los métodos cromatográficos. También se expresan, en síntesis, los criterios de elección del método analítico.

A continuación se revisan los principales aspectos de la farmacocinética clínica de la carbamacepina, entre los que cabe señalar la autoinducción de su metabolismo en el tratamiento crónico y la formación de un metabolito epóxido, cuya actividad anticonvulsivante está demostrada en animales.

A partir del nivel plasmático de carbamacepina obtenido pueden establecerse 2 tipos de correlación:

- a) Farmacocinética: con la dosis administrada. Se estudia la pobreza de esta correlación y los factores que la determinan.

- b) Farmacodinámica: con el efecto terapéutico. Se anlizan los factores que determinan esta correlación y la validez de los rangos terapéuticos propuestos.

El siguiente apartado trata sobre las interacciones de la carbamacepina. Al ser todas ellas de carácter farmacocinético, se agrupan teniendo en cuenta la etapa sobre la que influyen: absorción, unión a las proteínas plasmáticas o biotransformación.

La aparición de efectos indeseables graves retrasó el reconocimiento del fármaco como anticonvulsivante en Estados Unidos. Hemos agrupado los mismos en: neurológicos, psíquicos, dermatológicos, digestivos, hematólogicos y otros, estudiando su incidencia, los factores condicionantes de su aparición y la repercusión sobre el tratamiento.

Finalmente, se reseñan en la introducción algunos aspectos referentes a la determinación del nivel de fármaco no ligado a proteínas.

En la parte experimental se ha realizado un estudio retrospectivo de las 353 peticiones de determinación plasmática de carbamacepina realizadas a nuestro Servicio durante los años 1982 a 1984.

Los resultados obtenidos se han agrupado en 5 puntos:

1) Distribución de los datos obtenidos: los pacientes eran epilépticos en tratamiento ambulatorio, en su gran mayoría.

2) Implicaciones de la mono y politerapia: se analizan, entre otros aspectos, los fármacos más frecuentemente asociados (fenobarbital y valproato) y el promedio de antiepilépticos prescritos por paciente, que disminuyó a lo largo del estudio.

3) Valoración del cumplimiento: se utilizó como lími-

te para diagnosticar el incumplimiento un índice resultante de multiplicar por 0'75 el índice nivel/dosis medio para cada subgrupo. Este método no demostró su validez para la comparación del cumplimiento entre subgrupos determinados por la edad, sexo o número de antiepilépticos empleados.

4) Relación entre dosis y nivel plasmático: se analizó en 322 muestras (151 correspondían a monoterapia y 171 a politerapia), mediante el estudio de la correlación dosis-nivel plasmático, analizada por regresión lineal, y del índice nivel/dosis.

La correlación dosis-nivel plasmático es pobre, positiva y mayor para los varones y en casos de monoterapia. Por su parte, se comprobó que el índice nivel/dosis aumenta con la edad en los niños, pero no ocurre así en los adultos. También se observó la disminución del índice nivel/dosis conforme se empleaban dosis mayores, y la variación del mismo en mono y politerapia.

Los valores del índice nivel/dosis resultantes son mayores que los encontrados por otros autores, lo que sugiere, por ejemplo, una diferente biodisponibilidad o biotransformación en nuestra población respecto a las estudiadas antes.

5) Relación entre nivel plasmático y efecto terapéutico: la proporción de pacientes con buen control de crisis no fué distinta entre aquellos con niveles plasmáticos incluidos en el rango terapéutico (4-10 $\mu\text{g/ml}$) y los de niveles no incluidos en dicho rango, tanto en monoterapia (54 pacientes) como en politerapia (71 pacientes) y en el total de los casos (125 pacientes).

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. ABAD, F.: Epilepsia: diagnóstico y tratamiento en la práctica diaria. 2ª ed. Eunsa, Pamplona, 1981.
2. ADAMS, R.F. y VANDEMARK, F.L.: Determination of anti-convulsants in serum by use of high pressure liquid chromatography. pp. 143-153. En: High pressure liquid chromatography in Clinical Chemistry (Dixon, P.F.; Gray, C.H.; Lim, C.K. y Stoll, M.S., eds.). Academic Press, Londres, 1976.
3. ALBIN, H.; VINÇON, G.; PEHOURCQ, F. y DANGOUMAU, J.: Influence de la josamycine sur la pharmacocinétique de la carbamazépine. Therapie 37 (2): 151-156, 1982.
4. ANNEGERS, J.F. y HAUSER, W.A.: Epidemiologic measures of occurrence and association for the study of convulsive disorders. pp. 521-529. En: Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium (Porter R.J. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1984.
5. ARMIJO, J.A.: Control de la terapéutica antiepiléptica. pp. 239-275. En: Neurofarmacología fundamental y clínica, vol. 1 (Flórez, J. y Martínez Lage, J.M., eds.). Eunsa y Publicaciones Universidad de Santander, Pamplona, 1983.
6. ARMIJO, J.A.; HERRANZ, J.L.; ARTEAGA, R. y VALIENTE, R.: Relación entre dosis y niveles plasmáticos estables de difenilhidantoína, fenobarbital, primidona, carbamacepina y valproato sódico en monoterapia en el niño. J. Pharmacol. 14 (4): 700, 1983.
7. ASCONAPE, J.J. y PENRY, J.K.: Use of antiepileptic

- drugs in the presence of liver and kidney diseases: a review. *Epilepsia* 23 (Suppl. 1): S65-S79, 1982.
8. AUCAMP, A.K. y HUNDT, H.K.L.: Study of carbamazepine and its epoxy and hydroxy metabolites in serum and saliva of male and female epileptic patients. pp. 280-284. En: *Advances in Epileptology 1977* (Meinardi, H. y Rowan, A.J., eds.). Swets & Zeitlinger, Amsterdam, 1978.
 9. BARRAGRY, J.M.; MAKIN, H.L.J.; TRAFFORD D.J.H. y SCOTT, D.F.: Effect of anticonvulsants on plasma testosterone and sex hormone binding globulin levels. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 41: 913-914, 1978.
 10. BARTELS, H.: Drug monitoring in anticonvulsant therapy. pp. 168-175. En: *Epilepsy: a clinical and experimental research. Monogr. neural. Sci.*, vol. 5. Karger, Basilea, 1980.
 11. BARTELS, H.; OLDIGS, H.D. y GUNTHER, E.: Use of saliva in monitoring carbamazepine medication in epileptic children. *Eur. J. Pediatr.* 126: 37-44, 1977.
 12. BATTINO, D.; BOSSI, L.; CROCI, D.; FRANCESCHETTI, S.; GOMENI, C.; MOISE, A. y VITALI, A.: Carbamazepine plasma levels in children and adults: influence of age, dose, and associated therapy. *Ther. Drug Monit.* 2: 315-322, 1980.
 13. BENASSI, E.; LOEB, C.; BESIO, G. y TANGANELLI, P.: Carbamazepine, diphenylhydantoin, phenobarbital: a prospective trial in 18 temporal lobe epileptics. pp. 195-202. En: *Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring.* (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.

14. BENNETT, W.M.; SINGER, I.; GOLPER, T.; FEIG, P. y COGGINS, C.J.: Guidelines for drug therapy in renal failure. *Ann. Intern. Med.* 86: 754-783, 1977.
15. BERAN, R.G. y SUTTON, C.: Treatment of epilepsy: monotherapy versus polytherapy. *Med. J. Aust.* 2: 135-138, 1982.
16. BERLIT, P.; KRAUSE, K.H.; HEUCK, C.C. y SCHELLENBERG, B.: Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurol. Scand.* 66: 328-334, 1982.
17. BERTILSSON, L.: Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *Clin. Pharmacokinet.* 3: 128-143, 1978.
18. BERTILSSON, L.; HOJER, B.; TYBRING, G.; OSTERLOH, J. y RANE, A.: Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 83-88, 1980.
19. BERTILSSON, L. y RANE, A.: Methods for the determination of carbamazepine and its epoxide metabolite. pp. 325-332. En: *Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring* (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
20. BLASCHKE, T.F.: Protein binding and kinetics of drugs in liver disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2: 32-44, 1977.
21. BLOM, S.: Trigeminal neuralgia. Its treatment with a new anticonvulsive drug (G 32883). *Lancet* 1:839-840, 1962.

22. BONDUELLE, M.; HOUDART, R.; SIGWALD, J.; BOUYGUES, P. y LORMEAU, G.: Traitement medical efficace de la névralgie faciale par un dérivé de l'iminostilbene. *Presse Med.* 72: 1905-1908, 1964.
23. BOSSI, L.: Fetal effects of anticonvulsants. pp. 37-64. En: *Antiepileptic drug therapy in pediatrics* (Morselli, P.L.; Pippenger, C.E. y Penry, J.K., eds.). Raven Press, Nueva York, 1983.
24. BOSSI, L.; ASSAEL, B.M.; AVANZINI, G. y cols.: Plasma levels and clinical effects of antiepileptic drugs in pregnant epileptic patients and their newborns. pp. 9-18. En: *Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring* (Johannessen S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
25. BRUNI, J.; WANG, L.H.; MARBURY, T.C.; LEE, C.S. y WILDER, B.J.: Protein binding of valproic acid in uremic patients. *Neurology* 30: 557-559, 1980.
26. CALLAGHAN, N.; FEELY, M.; DUGGAN, F.; O'CALLAGHAN, M. y SELDRUP, J.: The effect of anticonvulsant drugs which induce liver microsomal enzymes on derived and ingested phenobarbitone levels. *Acta Neurol. Scand.* 56: 1-6, 1977.
27. CEREGHINO, J.J.: Serum carbamazepine concentration and clinical control. pp. 309-330. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
28. CEREGHINO, J.J.: Carbamazepine: relation of plasma concentration to seizure control. pp. 507-519. En: *Antiepileptic drugs* (Woodbury, D.M.; Penry, J.K. y

- Pippenger, C.E., eds.). Raven Press, Nueva York, 1982.
29. CEREGHINO, J.J.; METER, J.C.; BROCK, J.T.; PENRY, J.K.; SMITH, L.D. y WHITE, B.G.: Preliminary observations of serum carbamazepine concentration in epileptic patients. *Neurology (Minneap.)* 23: 357-366, 1973.
 30. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501, 1981.
 31. COOK, C.E.: Radioimmunoassay. pp. 163-173. En: *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation* (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
 32. CRAMER, J.A.: Practical considerations and techniques used to monitor free drug levels. pp. 143-148. En: *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium* (Porter, R.J. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1984.
 33. CHAMBERS, R.E.; HOMEIDA, M.; HUNTER, K.R. y TEAGUE, R.H.: Salivary carbamazepine concentrations. *Lancet* 1: 656-657, 1977.
 34. CHRISTIANSEN, J. y DAM, M.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 49: 543-546, 1973.
 35. CHRISTIANSEN, J. y DAM, M.: Plasma and salivary le-

- vels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during pregnancy. pp. 128-137. En: Antiepileptic drug monitoring (Gardner-Thorpe, C.; Janz, D.; Meinardi, H. y Pippenger, C.E., eds.). Pitman Press, Avon, 1977.
36. DALBY, M.A.: Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol^R) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 12: 325-334, 1971.
37. DALBY, M.A.: Behavioral effects of carbamazepine. pp. 331-344. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Perry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
38. DAM, M. y CHRISTIANSEN, J.: Evidence of drug action on serum level of carbamazepine. *Epilepsia* 14: 105-106, 1973.
39. DAM, M. y CHRISTIANSEN, J.: Interaction of propoxyphene with carbamazepine. *Lancet* 2 (8036): 509, 1977.
40. DAM, M.; CHRISTIANSEN, J.; MUNCK, O. y MYGIND, K.I.: Antiepileptic drugs: metabolism in pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* 4: 53-62, 1979.
41. DAM, M.; JENSEN, A. y CHRISTIANSEN, J.: Plasma level and effect of carbamazepine in grand mal and psychomotor epilepsy. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 60: 33-38, 1975.
42. DAM, M.; KRISTENSEN, C.B.; HANSEN, B.S. y CHRISTIANSEN, J.: Interaction between carbamazepine and propoxyphene in man. *Acta Neurol. Scand.* 56: 603-607, 1977.

43. DAM, M.; SURY, J. y CHRISTIANSEN, J.: Has carbamazepine-10,11-epoxide an independent antiepileptic effect in man?. pp. 143-146. En: Epilepsy, the Eighth International Symposium (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
44. DANHOF, M. y BREIMER, D.D.: Therapeutic drug monitoring in saliva. Clin. Pharmacokinet. 3: 39-57, 1978.
45. DEAN, M.; STOCK, B.; PATTERSON, R.J. y LEVY, G.: Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. Clin. Pharmacol. Ther. 28 (2): 253-261, 1980.
46. DRAVET, C.; MESDJIAN, E.; CENRAUD, B. y ROGER, J.: Interaction between carbamazepine and triacetyloleandomycin. Lancet 1: 810-811, 1977.
47. DRAYER, D.E.: Pharmacologically active drug metabolites: therapeutic and toxic activities, plasma and urine data in man, accumulation in renal failure. pp. 114-132. En: Handbook of Clinical Pharmacokinetics (Gibaldi, M. y Prescott, L., eds.). Adis Health Science Press, Sidney, 1983.
48. DREIFUSS, F.E.: Treatment of the nonconvulsive epilepsies. Epilepsia 24 (Suppl. 1): S45-S54, 1983.
49. DURAN, J.A.; FIGUEROLA, J.; LLUCH, D. y SERRANO, J.S.: Drug compliance in infantile epilepsies. 1740 p. Abstr. Iuphar 9th International Congress of Pharmacology. Mac Millan Press, Londres, 1984.
50. EADIE, M.J.: Plasma level monitoring of anticonvulsants. Clin. Pharmacokinet. 1: 52-66, 1976.

51. EADIE, M.J.: Carbamazepine. pp. 132-161. En: Anticonvulsant therapy: pharmacological basis and practice (Eadie, M.J. y Tyrer, J.H., eds.). 2ª ed. Churchill Livingstone, Edimburgo, 1980.
52. EADIE, M.J.: Anticonvulsant therapy: present and future. TIPS 2 (2): 37-39, 1981.
53. EICHELBAUM, M.; BERTILSSON, L.; LUND, L.; PALMER, L. y SJOQVIST, F.: Plasma levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during carbamazepine therapy in epileptic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 9: 417-421, 1976.
54. EICHELBAUM, M.; EKBOM, K.; BERTILSSON, L.; RINGBERGER, V.A. y RANE, A.: Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Eur. J. Clin. Pharmacol. 8: 337-341, 1975.
55. EICHELBAUM, M.; HOFFMANN, F.; KOTHE, K.W. y V. UNRUH, G.E.: Measurement of the metabolites of the epoxide-diol pathway of carbamazepine to assess the extent of induction of carbamazepine metabolism during chronic treatment. pp. 143-148. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I., y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
56. EICHELBAUM, M.; TOMSON, T.; TYBRING, G. y BERTILSSON, L.: Carbamazepine metabolism in man: induction and pharmacogenetic aspects. Clin. Pharmacokinet. 10: 80-90, 1985.
57. ELFSTROM, J.: Drug pharmacokinetics in the postoperative period. Clin. Pharmacokinet. 4: 16-22, 1979.

58. ELYAS, A.A.; RATNARAJ, N.; GOLDBERG, V.D. y LASCELLES, P.T.: Routine monitoring of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in plasma by high-performance liquid chromatography using 10-methoxycarbamazepine as internal standard. *J.Chromatogr.* 231: 93-101, 1982.
59. EMERSON, R.; D'SOUZA, B.J.; VINING, E.P.; HOLDEN, K.R.; MELLITS, E.D. y FREEMAN, J.M.: Stopping medication in children with epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 304: 1125-1129, 1981.
60. ENGVALL, E. y PERLMANN, P.: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). III. Quantification of specific antibodies by enzyme-labelled antiimmunoglobulin in antigen coated tubes. *J. Immunol.* 109: 129-135, 1972.
61. ERILL, S.; CALVO, R. y CARLOS, R.: Plasma protein carbamylation and decreased acidic drug protein binding in uremia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 612-618, 1980.
62. FEELY, J.; STEVENSON, I.H. y CROOKS, J.: Altered plasma protein binding of drugs in thyroid disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 298-305, 1981.
63. FINGL, E.: Application of statistical methods to antiepileptic drug analysis. pp. 209-218. En: *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation* (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
64. FRIGERIO, A. y MORSELLI, P.L.: Carbamazepine: biotransformation. pp. 295-308. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.

65. FROSCHER, W.; EICHELBAUM, M.; GUGLER, R. y PENIN, H.: Carbamazepine (Tegretol^R) monotherapy and plasma level monitoring. *Epilepsia* 19: 113, 1978.
66. FROSCHER, W.; EICHELBAUM, M.; GUGLER, R.; HILDENBRAND, G. y PENIN, H.: A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J. Neurol.* 224: 193-201, 1981.
67. GAMSTORP, I.: Treatment with carbamazepine: children. pp. 237-248. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
68. GARCIA, M.C.: Métodos inmunoenzimáticos con especial referencia al sistema Emit. *Rev. Asoc. Bioq. Argent.* 240: 32-46, 1980.
69. GASTAUT, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 11: 102-113, 1970.
70. GASTAUT, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 18: 141-148, 1977.
71. GRIFFITHS, A.; HEBDIGE, S.; PERUCCA, E. y RICHENS, A.: Quality control in drug measurement. *Ther. Drug Monit.* 2: 51-59, 1980.
72. GUGLER, R. y VON UNRUH, G.E.: Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin. Pharmacokinet.* 5: 67-83, 1980.

73. HAMILTON, D.V.: Carbamazepine and heart block. *Lancet* 1 (8078): 1365, 1978.
74. HANSEN, J.M.; SIERSBACK-NIELSEN, K. y SKOVSTED, L.: Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12: 539-543, 1971.
75. HASSAN, M.N. y PARSONAGE, M.J.: Experience in the long-term use of carbamazepine (Tegretol^R) in the treatment of epilepsy. pp. 35-44. En: *Epilepsy, the Eighth International Symposium* (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
76. HAUSER, W.A. y KURLAND, L.T.: The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16: 1-66, 1975.
77. HENRIKSEN, O.; JOHANNESSEN, S.I. y MUNTHE-KAAS, A.W.: How to use carbamazepine. pp. 237-243. En: *Antiepileptic drug therapy in Pediatrics* (Morselli, P.L.; Pippenger, C.E. y Penry, J.K., eds.). Raven Press, Nueva York, 1983.
78. HERZBERG, L.: Carbamazepine and bradycardia. *Lancet* 1 (8073): 1097-1098, 1978.
79. HOLOWACH, J.; THURSTON, D.L. y O'LEARY, J.: Prognosis in childhood epilepsy: follow-up study of 148 cases in which therapy had been suspended after prolonged anticonvulsant control. *N. Engl. J. Med.* 286: 169-174, 1972.
80. HOOPER, W.D.; DUBETZ, D.K.; BOCHNER, F.; COTTER, L. M.; SMITH, G.A.; EADIE, M.J. y TYRER, J.H.: Plasma protein binding of carbamazepine. *Clin. Pharmacol.*

- Ther. 17: 433-440, 1975.
81. HOPPENER, R.J.; KUYER, A.; MEIJER, J.W.A. y HULSMAN, J.: Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia* 21: 341-350, 1980.
 82. JANZ, D.: Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis. *Epilepsia* 23 (Suppl. 1): S53-S63, 1982.
 83. JEAUVONS, P.M. y CLARK, J.E.: Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br. Med. J.* 2: 584-586, 1974.
 84. JOHANNESSEN, S.I.; GERNA, M.; BAKKE, J.; STRANDJORD, R.E. y MORSELLI, P.L.: CSF concentrations and serum protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptics patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3: 575-582, 1976.
 85. JOLLEY, M.E.; STROUPE, S.D.; SCHWENZER, K.S.; WANG, C.J.; LU-STEFFES, M.; HILL, H.D.; POPELKA, S.R.; HOLEN, J.T. y KELSO, D.M.: Fluorescence polarization immunoassay III. An automated system. *Clin. Chem.* 27: 1575-1579, 1981.
 86. JUCHAU, M.R.; CHAO, S.T. y OMIECINSKI, C.J.: Drug metabolism by the human fetus. pp. 58-78. En: *Handbook of Clinical Pharmacokinetics* (Gibaldi, M. y Prescott, L., eds.). Adis Health Science Press, Sidney, 1983.
 87. KANEKO, S.; SATO, T. y SUZUKI, K.: The levels of anticonvulsants in breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 7: 624-627, 1979.

88. KRAUSE, K.H.; BERLIT, P.; BONJOUR, J.P.; SCHMIDT-GAYK, H.; SCHELLENBERG, B. y GILLEN, J.: Vitamin status in patients on chronic anticonvulsant therapy. *Internat. J. Vitam. Nutr. Res.* 52: 375-385, 1982.
89. KUROKAWA, T.; FUNG, K.CH.; HANAI, T. y GOYA, N.: Mortality and clinical features in cases of death among epileptic children. *Brain Dev.* 4: 321-325, 1982.
90. KUROKAWA, T.; HANAI, T.; KUROKI, K. y GOYA, N.: Remission rate of epilepsy in children. pp. 121-123. En: *Advances in Epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium* (Akimoto, H.; Kazamatsuri, H.; Seino, M. y Ward, A., eds.). Raven Press, Nueva York, 1982.
91. KUTT, H.: Clinical pharmacology of carbamazepine. pp. 297-305. En: *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation* (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
92. KUTT, H.: Effects of acute and chronic diseases on the disposition of antiepileptics drugs. pp. 293-302. En: *Antiepileptic drug therapy in Pediatrics* (Morselli, P.L.; Pippenger, C.E. y Penry, J.K., eds.). Raven Press, Nueva York, 1983.
93. KUTT, H. y MC DOWELL, F.H.: Enfermedades neurológicas. pp. 937-979. En: *Farmacología clínica y terapéutica: principios y práctica* (Avery, G.S., ed.). Salvat, Barcelona, 1983.
94. KUTT, H. y PARIS-KUTT, H.: Carbamazepine: chemistry and methods of determination. pp. 453-463. En: *Anti-*

- epileptic drugs (Woodbury, D.M.; Penry, J.K. y Pippenger, C.E., eds.). Raven Press, Nueva York, 1982.
95. KUTT, H. y PENRY, J.K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 31: 283-288, 1974.
 96. KUTT, H.; SOLOMON, G.; WASTERLAIN, C.; PETERSON, H.; LOUIS, S. y CARRUTHERS, R.: Carbamazepine in difficult to control epileptic outpatients. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 60: 27-32, 1975.
 97. LACHER, D.A.; VALDES, R.Jr. y SAVORY, J.: Enzyme immunoassay of carbamazepine with a centrifugal analyzer. *Clin. Chem.* 25 (2): 295-298, 1979.
 98. LADEFOGED, S.D. y MOGELVANG, J.C.: Total atrioventricular block with syncope complicating carbamazepine therapy. *Acta Med. Scand.* 212: 185-186, 1982.
 99. LAI, A.A.; LEVY, R.H. y CUTLER, R.E.: Time course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25: 316-323, 1978.
 100. LARSEN, N.E.; NAESTOFT, J. y HVIDBERG, E.: Rapid routine determination of some antiepileptic drugs in serum by gas chromatography. *Clin. Chim. Acta* 40: 171-176, 1972.
 101. LEHNINGER, A.L.: Lípidos, lipoproteínas y membranas. pp. 201-230. En: *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y la función celular* (id. ed.). Omega, Barcelona, 1972.

102. LERMAN, P. y KIVITY-EPHRAIM, S.: Carbamazepine sole anticonvulsant for focal epilepsy of childhood. *Epilepsia* 15: 229-234, 1974.
103. LEVY, R.H.: Monitoring of free drug levels: determination of free concentration versus free fraction. *Ther. Drug Monit.* 5: 243-244, 1983.
104. LEVY, R.H. y KOCH, K.M.: Drug interactions with valproic acid. *Drugs* 24: 543-556, 1982.
105. LEVY, R.H. y PITLICK, W.H.: Carbamazepine: interactions with other drugs. pp. 497-505. En: *Antiepileptic drugs* (Woodbury, D.M.; Penry, J.K. y Pippenger, C.E., eds.). Raven Press, Nueva York, 1982.
106. LEVY, R.H.; PITLICK, W.H.; TROUPIN, A.S.; GREEN, J.R. y NEAL, J.M.: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 657-668, 1975.
107. LEVY, R.H.; PITLICK, W.H.; TROUPIN, A.S.; GREEN, J.R. y NEAL, J.M.: Pharmacokinetic evaluation of carbamazepine in normal human volunteers. *Epilepsia* 16: 197-199, 1975.
108. LEWIS, P.J. y HURDEN, E.L.: Drugs and breast feeding. pp. 204-228. En: *Drugs and pregnancy: human teratogenesis and related problems* (id. ed.). Churchill Livingstone, Edimburgo, 1983.
109. LIVINGSTON, S.; VILLAMATER, C.; SAKATA, Y y PAULI, LL.: Use of carbamazepine in epilepsy. Results in 87 patients. *JAMA* 200: 204-208, 1967.

110. LIVINGSTON, S.; PAULI, LL. y BERMAN, W.: Carbamazepine (Tegretol) in epilepsy: nine year follow-up study with special emphasis on untoward reactions. *Dis. Nerv. Syst.* 35: 103-107, 1974.
111. LUHDORF, K.; CHRISTIANSEN, P.; HANSEN, J.M. y LUND, M.: The influence of phenytoin and carbamazepine on endocrine function: preliminary results. pp. 209-213. En: *Epilepsy, the Eighth International Symposium* (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
112. MAC KICHAN, J.J.: Carbamazepine: methods for analysis. pp. 73-78. En: *Applied therapeutic drug monitoring*, vol. 2 (Moyer, T.P. y Boecks, R.L., eds.). American Association for Clinical Chemistry, Washington, 1984.
113. MAC KICHAN, J.J.; DUFFNER, P.K. y COHEN, M.E.: Salivary concentrations and plasma protein binding of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12: 31-38, 1981.
114. MAC KICHAN, J.J. y KUTT, H.: Carbamazepine: therapeutic use and serum concentration monitoring. pp. 1-25. En: *Individualizing drug therapy: practical applications of drug monitoring*, vol. 2 (Taylor, W.J. y Finn, A.L., eds.). Gross, Townsend y Franck, Nueva York, 1981.
115. MARKS, V.: Immunoassays for drugs. pp. 155-182. En: *Therapeutic drug monitoring* (Richens, A. y Marks, V., eds.), 1ª ed. Churchill Livingstone, Edimburgo, 1981.

116. MARTY, J.; FULLINFAW, R.; TUCKLETT, R.; TREMBATH, P. y KING, J.: Evaluation of the provision of rapid drug plasma assays in an outpatient anticonvulsant clinic. *Ther. Drug Monit.* 3: 253-258, 1981.
117. MC AULIFFE, J.J.; SHERWIN, A.L.; LEPPIK, I.E.; FAYLE, S.A. y PIPPENGER, C.E.: Salivary levels of anticonvulsants: a practical approach to drug monitoring. *Neurology* 27: 409-413, 1977.
118. MC KAUGE, L.; TYRER, J.H. y EADIE, M.J.: Factors influencing simultaneous concentrations of carbamazepine and its epoxide in plasma. *Ther. Drug Monit.* 3: 63-70, 1981.
119. MELANDER, A.: Influence of food on the bioavailability of drugs. pp. 39-54. En: *Handbook of Clinical Pharmacokinetics* (Gibaldi, M. y Prescott, L., eds.). Adis Health Science Press, Sidney, 1983.
120. MESDJIAN, E.; DRAVET, C.; CENRAUD, B. y ROGER, J.: Carbamazepine intoxication due to triacetyloléandomycin administration in epileptic patients. *Epilepsia* 21: 489-496, 1980.
121. MILLIGAN, N. y RICHENS, A.: Methods of assessment of antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11: 443-456, 1981.
122. MONACO, F.; MUTANI, R.; MASTROPAOLO, C. y TONDI, M.: Tears as the best practical indicator of the unbound fraction of an anticonvulsant drug. *Epilepsia* 20: 705-710, 1979.

123. MONACO, F.; RICCIO, A.; BENNA, P. y cols.: Further observations on carbamazepine plasma levels in epileptic patients. *Neurology (Minneap.)* 26: 936-943, 1976.
124. MONACO, F.; SECHI, G.P.; MUTANI, R.; MELONI, T.; MELA, M.G.; MASIA, G. y TONDI, M.: Lack of efficacy of carbamazepine in preventing the recurrence of febrile convulsions. pp. 75-79. En: *Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring* (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
125. MONNE, J.; RUIBAL, A. y DOMENECH-TORNE, F.M.: Teoría y práctica del radioinmunoanálisis. Parte I. *Med. Clin.* 71: 323-325, 1978.
126. MORELAND, T.A.; PRIESTMAN, D.A. y RILANCE, G.W.: Saliva carbamazepine levels in children before and during multiple dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 13: 647-651, 1982.
127. MORSELLI, P.L.: Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. pp. 279-293. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
128. MORSELLI, P.L.: Clinical pharmacokinetics in neonates. pp. 79-97. En: *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*, section II (Gibaldi, M. y Prescott, L., eds.). Adis Health Science Press, Sidney, 1983.
129. MORSELLI, P.L.; BARUZZI, A.; GERNA, M.; BOSSI, L. y PORTA, M.: Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations in human brain. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4, 535-540, 1977.

130. MORSELLI, P.L. y FRANCO-MORSELLI, R.: Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in adults. *Pharmacol. Ther.* 10: 65-101, 1980.
131. MORSELLI, P.L.; FRANCO-MORSELLI, R. y BOSSI, L.: Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: age related differences and therapeutic implications. pp. 98-141. En: *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*, section II (Gibaldi, M. y Prescott, L., eds.). Adis Health Science Press, Sidney, 1983.
132. MUCKLOW, J.C.: The use of saliva in therapeutic drug monitoring. *Ther. Drug Monit.* 4: 229-247, 1982.
133. NAKANE, Y.; OKUMA, T.; TAKAHASHI, R. y cols.: Multi institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group. *Epilepsia* 21: 663-680, 1980.
134. NAWISHI, S.; HATHAWAY, N. y TURNER, P.: Interactions of anticonvulsants drugs with mianserin and nomifensine. *Lancet* 2: 870-871, 1981.
135. NEUVONEN, P.J. y ELONEN, E.: Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine and phenylbutazone in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17: 51-57, 1980.
136. O'DONOHUE, N.V.: *Epilepsias en la infancia. Diagnóstico y tratamiento*. Ed. Doyma, Barcelona, 1982.
137. OLLER-DAURELLA, L.; OLLER F-V, L. y PAMIES, R.: Clinical, therapeutic, and social status of epileptic patients without seizures for more than five years.

- pp. 69-75. En: Epilepsy, the Eighth International Symposium (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
138. O'SULLIVAN, M.J.; BRIDGES, J.W. y MARKS, V.: Enzyme immunoassay: a review. *Ann. Clin. Biochem.* 16: 221-240, 1979.
139. PALMER, L.; BERTILSSON, L.; COLLSTE, P. y RAWLINS, M.: Quantitative determination of carbamazepine in plasma by mass fragmentography. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14: 827-832, 1973.
140. PARSONAGE, M.: Treatment with carbamazepine: adults. pp. 221-236. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
141. PENTTILA, O.; NEUVONEN, P.J.; AHO, K. y LEHTOVAARA, R.: Interaction between doxycycline and some anti-epileptic drugs. *Br. Med. J.* 2: 470-472, 1974.
142. PERUCCA, E.: Pharmacokinetic interactions with antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 7: 57-84, 1982.
143. PERUCCA, E. y RICHENS, A.: Drug interactions with phenytoin. *Drugs* 21: 120-137, 1981.
144. PETERSON, G.M.; MC LEAN, S. y MILLINGEN, K.S.: Determinants of patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia* 23: 607-613, 1982.
145. PIAFSKY, K.M.: Disease-induced changes in the plasma binding of basic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 5: 246-262, 1980.

146. PIPPENGER, C.E.: Pediatric clinical pharmacology of antiepileptic drugs: a special consideration. pp. 315-319. En: Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
147. PIPPENGER, C.E.: An overview of antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 23 (Suppl. 1): S81-S86, 1982.
148. PIPPENGER, C.E.: Protein drug binding: an overview. pp. 139-142. En: Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium (Porter, R.J. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1984.
149. PIPPENGER, C.E. y KUTT, H.: Common errors in the analysis of antiepileptic drugs. pp. 199-208. En: Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
150. PIPPENGER, C.E.; PARIS-KUTT, H.; PENRY, J.K. y DALY, D.D.: Antiepileptic drug levels quality control program: interlaboratory variability. pp. 187-197. En: Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation (Pippenger, C.E.; Penry, J.K. y Kutt, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1978.
151. PISCIOTTA, A.V.: Hematologic toxicity of carbamazepine. pp. 355-368. En: Advances in Neurology, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
152. POPELKA, S.R.; MILLER, D.M.; HOLEN, J.T. y KELSO, D.M.: Fluorescence polarization immunoassay II. *Ana*

- lyzer for the rapid and precise measurement of fluorescence polarization using disposable cuvettes. Clin. Chem. 27: 1198-1201, 1981.
153. PYNNONEN, S. y SILLANPAA, M.: Carbamazepine and mother's milk. Lancet 3: 563, 1975.
154. PYNNONEN, S.; SILLANPAA, M.; FREY, H. e IISALO, E.: Carbamazepine and its 10,11 epoxide in children and adults with epilepsy. Eur. J. Clin. Pharmacol. 11: 129-133, 1977.
155. RANE, A. y BERTILSSON, L.: Kinetics of carbamazepine in epileptic children. pp. 49-56. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
156. RANE, A.; BERTILSSON, L. y PALMER, L.: Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol^R) in the newborn. Eur. J. Clin. Pharmacol. 8: 283-284, 1975.
157. RANE, A.; HOJER, B. y WILSON, J.T.: Kinetics of carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in children. Clin. Pharmacol. Ther. 19: 276-283, 1976.
158. RANISE, A.; BENASSI, E. y BESIO, G.: Rapid gas chromatography method for the determination of carbamazepine and unreanged carbamazepine-10,11-epoxide in human plasma. J. Chromatogr. 222 (1): 120-124, 1981.
159. RAPPOPORT, R.L.; HARRIS, A.B.; FRIEL, P.N. y OJEMANN, G.A.: Human epileptic brain. Arch. Neurol. 32: 549-554, 1975.

160. RAWLINS, M.D.; COLLSTE, P.; BERTILSSON, L. y PALMER, L.: Distribution and elimination kinetics of carbamazepine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 8: 91-96, 1975.
161. REIDENBERG, M.M.: Is protein binding important?. pp. 23-30. En: *Therapeutic drug monitoring* (Richens, A. y Marks, V., eds.). Churchill Livingstone, Edimburgo, 1981.
162. REIDENBERG, M.M.; ODAR-CEDERLOF, I.; VONBAHR, C.; BORGA, O. y SJOQVIST, F.: Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylimipramine in plasma from patients with poor renal function. *N. Engl. J. Med.* 285: 264-267, 1971.
163. REYNOLDS, E.H.: Neurotoxicity of carbamazepine. pp. 345-353. En: *Advances in Neurology*, vol. 11 (Penry, J.K. y Daly, D.D., eds.). Raven Press, Nueva York, 1975.
164. REYNOLDS, E.H.: The pharmacological management of epilepsy associated with psychological disorders. *Br. J. Psychiatry* 141: 549-557, 1982.
165. REYNOLDS, E.H. y SHORVON, S.D.: Single drug or combination therapy for epilepsy?. *Drugs* 21: 374-382, 1981.
166. RICHENS, A.: Evaluation of reliability in determination of antiepileptic drug levels. pp. 115-118. En: *Epilepsy, the Eighth International Symposium* (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.

167. RICHENS, A. y WARRINGTON, S.: When should plasma drug levels be monitored? *Drugs* 17: 488-500, 1979.
168. RIVA, R.; ALBANI, F.; AMBROSETTO, G.; CONTIN, M.; CORTELLI, P.; PERUCCA, E. y BARUZZI, A.: Diurnal fluctuations in free and total plasma concentrations of carbamazepine at steady-state and correlation with intermittent side effects in epileptic patients. *Clin. Pharmacokinet.* 9 (Suppl. 1): 93-94, 1984.
169. RIVA, R.; ALBANI, F. y BARUZZI, A.: Rapid quantitative determination of underivatized carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and p-hydroxyphenobarbital in biological fluids by packed column gas chromatography. *J. Chromatogr.* 221: 75-84, 1980.
170. RODIN, E.A.; RIM, C.S. y RENNICK, P.M.: The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: Results of a double blind-study. *Epilepsia* 15: 547-561, 1974.
171. ROMAN, E.J.; LAMBERT, J.B.; BUCHANAN, N. y BARRAH, N.: Rationalisation of therapy in severe epilepsy. *Aust. NZ. J. Med.* 13: 601-604, 1983.
172. ROUTLEDGE, P.A.; STARGEL, W.W.; WAGNER, G.S. y SHAND, D.G.: Increased acid glycoprotein and lidocaine disposition in myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 93: 701-704, 1980.
173. ROVEI, V.; SANJUAN, M. y MORSELLI, P.L.: Comparison between HPLC and GLC-ND analytical methods for the determination of AED in plasma and blood of patients. pp. 349-356. En: *Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring* (Johannessen, S.I. y

- cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
174. RUBENSTEIN, K.E.; SCHNEIDER, R.S. y ULLMAN, E.F.: Homogeneous enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 47: 846-851, 1972.
 175. RYLANCE, G.W. y MORELAND, T.A.: Saliva carbamazepine and phenytoin level monitoring. *Arch. Dis. Child.* 56: 637-640, 1981.
 176. SCHMIDT, D.: Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia* 24: 368-376, 1983.
 177. SCHNEIDER, H.: Carbamazepine: An attempt to correlate serum levels with antiepileptic and side effects. pp. 151-158. En: *Clinical pharmacology of antiepileptic drugs* (Schneider, H.; Janz, D.; Gardner-Thorpe, C.; Meinardi, H. y Sherwin, A.L., eds.). Springer Verlag, Berlín, 1975.
 178. SCHNEIDER, H.: Long-term treatment in severe epilepsy (institutionalized patients): II. Retrospective evaluation of carbamazepine. pp. 57-62. En: *Epilepsy, the Eighth International Symposium* (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
 179. SERLIN, M.J. y BRECKENRIDGE, A.M.: Drug interactions with warfarin. *Drugs* 25: 610-620, 1983.
 180. SHAPIRO, S.; HARTZ, S.C.; SISKIND, V.; MITCHELL, A.A.; SLONE, D.; ROSENBERG, L.; MONSON, R.R. y HEINONEN, O.P.: Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet* 1: 272-275, 1976.

181. SHORVON, S.D.; GALBRAITH, A.W.; LAUNDY, M.; VYDE-LINGUM, L. y REYNOLDS, E.H.: Monotherapy for epilepsy. pp. 213-220. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
182. SHORVON, S.D. y REYNOLDS, E.H.: Reduction in polypharmacy for epilepsy. pp. 203-209. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
183. SHORVON, S.D. y REYNOLDS, E.H.: Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 45: 620-626, 1982.
184. SILLANPAA, M.: Carbamazepine. Pharmacology and clinical uses. Acta Neurol. Scand. Suppl. 88, 64, 1981.
185. SILLANPAA, M.; PYNNONEN, S.; LAIPPALA, P. y SAKO, E.: Carbamazepine in the treatment of partial epileptic seizures in infants and young children: a preliminary study. Epilepsia 20: 563-569, 1979.
186. SIMONSEN, N.; OLSEN, P.Z.; KUHL, V.; LUND, M. y WENDELBOE, J.: A comparative controlled study between carbamazepine and diphenylhydantoin in psychomotor epilepsy. Epilepsia 17: 169-176, 1976.
187. SINGH, A.N.; SAXENA, B.M. y GERMAIN, M.: Anticonvulsive and psychotropic effects of carbamazepine in hospitalized epileptic patients: a long term study.

- pp. 47-55. En: *Epilepsy, the Eighth International Symposium* (Penry, J.K., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977.
188. SJOQVIST, F.; BORGA, O. y ORME, M.L'E.: Principios de farmacología clínica. pp. 1-58. En: *Farmacología clínica y terapéutica: principios y práctica* (Avery, G.S., ed.). Salvat, Barcelona, 1983.
189. SMITH, S.J.; BOS, G.; ESSEVELD, M.R.; VAN EIJK, H. G. y GERBRANDY, J.: Acute phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction: a quantitative relationship. *Clin. Chim. Acta* 81: 75-85, 1977.
190. SPERO, L.: Neurotransmitters and CNS disease. *Epilepsy. Lancet* 2: 1319-1322, 1982.
191. STARREVELD-ZIMMERMANN, A.A.E.; VAN DER KOLK, W.J.; MEINARDI, H. y HELSHOVE, I.: Are anticonvulsants teratogenic? *Lancet* 2: 48-49, 1973.
192. STEINER, C.; WIT, A.L.; WEISS, M.P. y DAMATO, A.N.: The antiarrhythmic action of carbamazepine (Tegretol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 173: 323-335, 1970.
193. STRANDJORD, R.E. y JOHANNESSEN, S.I.: A preliminary study of serum carbamazepine levels in healthy subjects and in patients with epilepsy. pp. 181-188. En: *Clinical pharmacology of antiepileptic drugs* (Schneider, H.; Janz, D.; Gardner-Thorpe, C.; Meinardi, H. y Sherwin, A.L., eds.). Springer Verlag, Berlín, 1975.
194. STRANDJORD, R.E. y JOHANNESSEN, S.I.: Carbamazepi-

- ne as the only drug in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. pp. 229-233. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I.; Morselli, P.L.; Pippenger, C. E.; Richens, A.; Schmidt, D. y Meinardi, H., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
195. STRANDJORD, R.E. y JOHANNESSEN, S.I.: Single drug therapy with carbamazepine in patients with epilepsy: serum levels and clinical effect. *Epilepsia* 21: 655-662, 1980.
196. STRANDJORD, R.E.; JOHANNESSEN, S.I. y AARLI, J.A.: Serum levels of immunoglobulins in epileptic patients on carbamazepine treatment. pp. 399-403. En: Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring (Johannessen, S.I. y cols., eds.). Raven Press, Nueva York, 1980.
197. SVIRBERLY, J.R. y SPEICHER, C.E.: The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther. Drug Monit.* 2: 211-216, 1980.
198. TERHAAG, B.; RICHTER, K. y DIETRICH, H.: Concentration behavior of carbamazepine in bile and plasma of man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 16 (12): 607-609, 1978.
199. TILLEMENT, J.P.; LHOSTE, F. y GIUDECELLI, J.F.: Diseases and drug protein binding. *Clin. Pharmacokin.* 3: 144-154, 1978.
200. TJELLESEN, L. y CHRISTIANSEN, C.: Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2

- different anticonvulsants. *Acta Neurol. Scand.* 66: 335-341, 1982.
201. TOMSON, T.; TYBRING, G.; BERTILSSON, L.; EKBOM, K. y RANE, A.: Carbamazepine therapy in trigeminal neuralgia: clinical effects in relation to plasma concentration. *Arch. Neurol.* 37: 699-703, 1980.
202. TROUPIN, A.S.: Carbamazepine in epilepsy. pp. 15-40. En: *Clinical Neuropharmacology*, vol. 3 (Klawans, H.L., ed.). Raven Press, Nueva York, 1978.
203. TROUPIN, A.S.: Pharmacologic therapy. pp. 587-590. En: *Recent developments in the diagnosis and therapy of epilepsy* (Engel, J.Jr. moderador). *Ann. Intern. Med.* 97, 584-598, 1982.
204. TROUPIN, A.S. y DODRILL, C.B.: The quantification of anticonvulsant side-effect as a guide to drug choice. pp. 370-374. En: *Advances in Epileptology-1977* (Meinardi, H. y cols., eds.). Swets & Zeitlinger B.V., Amsterdam, 1978.
205. TROUPIN, A.S. y FRIEL, P.: Anticonvulsant level in saliva, serum, and cerebrospinal fluid. *Epilepsia* 16: 223-227, 1975.
206. TROUPIN, A.S.; GREEN, J.R. y HALPERN, I.M.: Carbamazepine (Tegretol) as an anticonvulsant. A controlled double-blind comparison with diphenylhydantoin (Dilantin). *Acta Neurol. Scand.* 75: 13-26, 1975.
207. TROUPIN, A.S.; OJEMANN, I.M.; HALPERN, I.; DODRILL, C.; WILKUS, R.; FRIEL, P. y FEIGL, P.: Carbamazepine. A double-blind comparison with phenytoin.

- Neurology (Minneap.) 27: 511-519, 1977.
208. VAJDA, F.J.E. y AICARDI, J.: Reassessment of the concept of a therapeutic range of anticonvulsant plasma levels. Dev. Med. Child Neurol. 25: 660-671, 1983.
209. VICTOR, A.; LUNDBERG, P.O. y JOHANSSON, E.D.B.: Induction of sex hormone binding globulin by phenytoin. Br. Med. J. 2: 934-935, 1977.
210. VILA BADO, J: Epilepsia: lo que es y lo que no es. Forum 44: 9, 1984.
211. WANDELL, M. y WILCOX-THOLE, W.L.: Protein binding and free drug concentrations. pp. 17-48. En: Applied clinical pharmacokinetics (Mungall, D., ed.). Raven Press, Nueva York, 1983.
212. WARREN, J.W.; BENMAMAN, J.D.; WANNAMAKER, B.B. y LEVY, R.H.: Kinetics of a carbamazepine-ethosuximide interaction. Clin. Pharmacol. Ther. 28: 646-651, 1980.
213. WESTENBERG, H.G.M.; DE ZEEUW, R.A.; VAN DER KLEIJN, E. y OEI, T.T.: Relations between carbamazepine concentrations in plasma and saliva in man as determined by liquid chromatography. Clin. Chim. Acta 79: 155-161, 1977.
214. WESTERNBERG, H.G.M.; VAN DER KLEIJN, E.; OEI, T.T. y DE ZEEUW, R.A.: Kinetics of carbamazepine and carbamazepine-epoxide, determined by use of plasma and saliva. Clin. Pharmacol. Ther. 23: 320-328, 1978.

215. WIEGAND, U.; HINTZ, K.; SLATTERY, J. y LEVY, G.: Protein binding of several drugs in serum and plasma of healthy subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 27: 297-300, 1980.
216. WILSON, J.F.; MARSHALL, R.W.; WILLIAMS, J. y RICHENS, A.: Comparison of assay methods used to measure antiepileptic drugs in plasma. Ther. Drug Monit. 5: 449-460, 1983.
217. YALOW, R.S. y BERSON, S.A.: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. Nature 184: 1648-1649, 1959.