

Efectos a largo plazo de las dibenzacepinas sobre los parámetros metabólicos: comparación retrospectiva de carbamacepina, oxcarbacepina y acetato de eslicarbacepina en el mundo real

Miguel Ley, Alesandro Principe, Rodrigo Rocamora

Hospital del Mar, IMIM. Parc de Salur Mar. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ley Nácher. Hospital del Mar, IMIM. Parc de Salur Mar. Pg. Marítim, 25-29. E-08003 Barcelona.

E-mail:

mley@parcdesalutmar.cat

Aceptado tras revisión externa: 31.01.20.

Cómo citar este artículo:

Ley M, Principe A, Rocamora R. Efectos a largo plazo de las dibenzacepinas sobre los parámetros metabólicos: comparación retrospectiva de carbamacepina, oxcarbacepina y acetato de eslicarbacepina en el mundo real. Rev Neurol 2020; 71: 54-60. doi: 10.33588/rn.7102.2019207.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción. Aunque la carbamacepina (CBZ) tiene fuertes propiedades de inducción enzimática, se cree que la oxcarbacepina (OXC) y el acetato de eslicarbacepina (ESL) ejercen un efecto más leve. Se sabe que estos fármacos tienen efectos sobre el metabolismo lipídico, pueden causar hiponatremia y cambios en el recuento de células sanguíneas y en las pruebas de función hepática.

Objetivo. Comparar los efectos a largo plazo de tres medicamentos antiepilépticos (CBZ, OXC y ESL) en estas variables.

Pacientes y métodos. Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos tratados con CBZ, OXC o ESL. La natriemia, las concentraciones de lípidos, el recuento de células sanguíneas y las pruebas de función hepática se compararon antes, durante y al final del período de estudio.

Resultados. Se incluyó a 292 pacientes. De ellos, 143 fueron tratados con CBZ, 55 con OXC y 94 con ESL. La CBZ mostró un mayor impacto en el metabolismo de los lípidos, mientras que la OXC se correlacionó con niveles medios de sodio más bajos y una frecuencia mayor de hiponatremia. Las recomendaciones de estilo de vida relacionadas con la dieta, la actividad física y la ingesta de agua fueron útiles para superar estos efectos secundarios. No se detectaron otras diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones. Mientras que la CBZ mostró un mayor impacto en el metabolismo de los lípidos, la OXC mostró una mayor frecuencia de hiponatremia. Las recomendaciones de estilo de vida pueden ser útiles para superar estos efectos secundarios. No se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave. Acetato de eslicarbacepina. Carbamacepina. Hiponatremia. Oxcarbacepina. Perfil lipídico.

Introducción

Los canales de sodio dependientes del voltaje son una de las dianas farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la epilepsia [1]. Entre los fármacos antiepilépticos (FAE), la carbamacepina (CBZ), la oxcarbacepina (OXC) y el acetato de eslicarbacepina (ESL) utilizan este mecanismo de acción. Estos FAE están indicados en el tratamiento de las crisis de inicio focal [2-4] y difieren en su estructura, en su farmacodinámica y en su farmacocinética [5-10]. Si bien la CBZ y la OXC difieren sólo en un átomo de oxígeno agregado al grupo de la benzilcarboxamida, el ESL difiere de la CBZ/OXC en un grupo acetato [11]. Mientras que la CBZ genera un epóxido que puede provocar toxicidad [12], la OXC se metaboliza a un derivado monohidroxilado [13] y se convierte en R-licarbacepina y S-licarbacepina, y el ESL se hidroliza ampliamente (> 95%) a S-licarbacepina [14]. Mientras que la CBZ y la OXC bloquean rápidamente el canal de sodio dependiente del vol-

taje, el ESL muestra una menor afinidad por el canal. Así, estos tres FAE tienen tres perfiles diferentes de eficacia, toxicidad e inducción enzimática.

Las propiedades inductoras confieren a la CBZ un alto número de interacciones, provocan cambios en el perfil lipídico y generan efectos sobre los niveles vitamínicos (incluida la vitamina D) [15] y hormonales. Sin embargo, como la OXC y el ESL son diferentes a la CBZ con respecto al metabolismo y la inducción enzimática, los efectos de estos tres FAE en los parámetros mencionados también deben diferir. Con respecto al perfil lipídico, la CBZ demuestra cambios evidentes ya publicados, mientras que también se ha demostrado un efecto más leve de la OXC [16-19] y se sabe menos sobre los efectos del ESL. Trabajos anteriores han mostrado cambios en el perfil lipídico de los pacientes al cambiar de CBZ/OXC a ESL [20]. No obstante, estos resultados no descartan un impacto del ESL en el metabolismo de los lípidos y sólo implican que éste es probablemente menor. Es de destacar que los diferentes

FAE y el tiempo de exposición no sólo pueden influir en el perfil lipídico de los pacientes, sino también en el grosor íntima-media carotídeo, lo que sugiere la posibilidad de un mayor riesgo de mortalidad y dependencia [21-23]. Un estudio reciente mostró que el tratamiento a largo plazo con nuevos FAE podría conducir a aumentos en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), homocisteína y apolipoproteína B, mientras que el colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) no aumentaron significativamente [24].

Con respecto a otros parámetros analíticos, la hiponatremia es otro de los efectos adversos observados en pacientes en tratamiento con CBZ/OXC/ESL [25]. Se ha observado en un porcentaje variable de pacientes según las series revisadas. Algunos grupos lo informan en el 26% de pacientes en el caso de la CBZ [26], en el 24% de pacientes en el de la OXC [27] y en el 14% de pacientes en el caso del ESL.

Por otro lado, también se han notificado aumentos leves en la gamma-glutamil transferasa (GTT) y cambios en el recuento leucocitario en pacientes en tratamiento con estos FAE, así como casos infrecuentes de toxicidad hepática o patología hematológica grave con CBZ y OXC [28-44].

A pesar de que hay información sobre estos efectos adversos de CBZ/OXC/ESL, los resultados obtenidos hasta ahora son confusos y no hay estudios comparativos de los efectos de estos tres FAE sobre los lípidos, la frecuencia de hiponatremia, el impacto sobre las pruebas de función hepática y la probabilidad de neutropenia. El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de estos tres FAE sobre estos temas clave en el tratamiento diario y a largo plazo de los pacientes con epilepsia.

Pacientes y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos tratados en nuestro centro desde 1998 hasta 2016. El tratamiento con CBZ, OXC o ESL se indicó basándose exclusivamente en los criterios clínicos de eficacia y tolerabilidad.

Los criterios de inclusión fueron: edad igual o mayor de 18 años, epilepsia focal, tratamiento con CBZ/OXC/ESL durante al menos tres meses, datos de laboratorio sobre el metabolismo de los lípidos, valores de sodio, pruebas de función hepática y hemograma durante el año anterior y durante el tratamiento. Los criterios de exclusión fueron: menores de 18 años, embarazo, epilepsia generalizada, contraindicación para el tratamiento con CBZ/OXC/ESL, enfermedad sistémica con esperanza de vida infe-

Figura 1. Cronología de los valores analizados para cada variable en todos los pacientes. Valores previos: valores previos al inicio del tratamiento. Valores máximos: valores más altos durante el tratamiento con el medicamento (sólo para el perfil de metabolismo de los lípidos). Valores mínimos: valores más bajos durante el tratamiento con el medicamento (sólo valores de sodio en el plasma). Últimos valores: último valor disponible de cada variable para cada paciente.

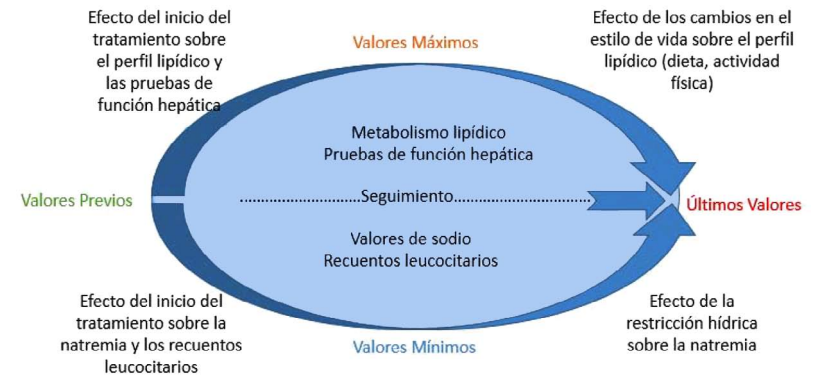


Tabla I. Datos demográficos de los tres grupos.

	CBZ	OXC	ESL	<i>p</i>
<i>n</i>	143	55	94	0,04
Sexo (hombre/mujer)	50,8/47,5%	52,9/47,6%	47,8/50,2%	0,03
Edad (años)	50 ± 17,2	49,5 ± 18,3	45,07 ± 16,2	0,07
Epilepsia focal	100%	100%	100%	> 0,05
Dosis (mg/día)	778,4 ± 348,1	1.040 ± 497,2	1.092 ± 286,6	
Niveles (µg/mL)	8,7 ± 3	12,4 ± 17	No evaluado	
Otros FAE (2-5)	62%	58%	92,6%	< 0,001
Dislipidemia previa	18,3%	18,2%	27,7%	> 0,05
Diabetes mellitus	2,5%	1,8%	1,1%	> 0,05
Estatinas	13,3%	17%	16,2%	> 0,05
Seguimiento (meses)	73,2 ± 60,9	57,4 ± 35,9	42,29 ± 19,3	< 0,001

CBZ: carbamacepina; ESL: acetato de eslicarpacepina; FAE: fármacos antiepilépticos; OXC: oxcarpacepina.

rior a un año, tratamiento con CBZ/OXC/ESL durante menos de tres meses, inicio o cambio de dosis del tratamiento con FAE (distintos de CBZ/OXC/ESL) con efecto potencial sobre el perfil lipídico durante el tratamiento con los FAE estudiados, hipoalbuminemia, patología hepática, reacción infla-

Figura 2. Porcentaje de pacientes con valores altos de colesterol total antes de comenzar el tratamiento (previo), durante el tratamiento (máximo) y al final del tratamiento (último) en los tres grupos de pacientes con carbamacepina, oxcarbacepina y acetato de eslicarbecapina.

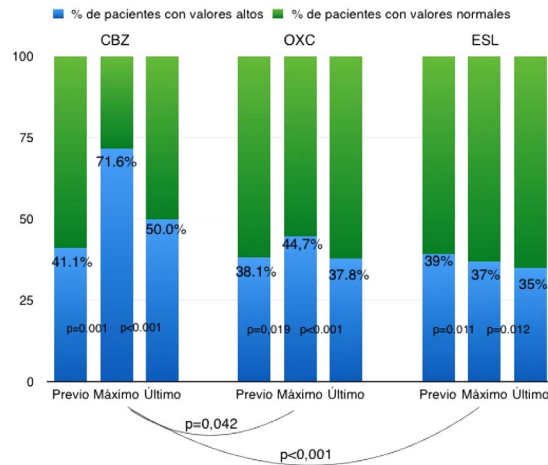
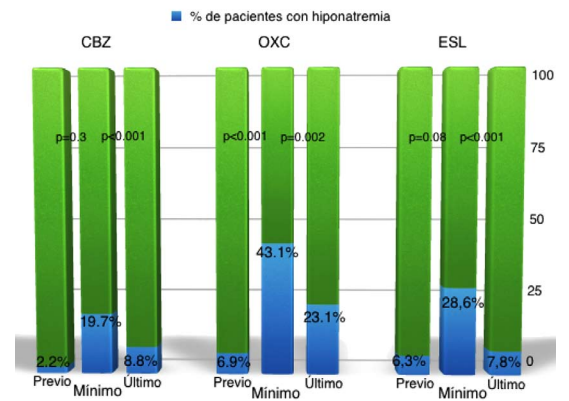


Figura 3. Porcentaje de pacientes con valores bajos de sodio (hiponatremia) antes de comenzar el tratamiento (previo), durante el tratamiento (mínimo) y al final del tratamiento (último) en los tres grupos de pacientes con carbamacepina, oxcarbacepina y acetato de eslicarbecapina.



matoria o patología hematológica. El tratamiento con otros FAE no fue un criterio de exclusión, porque el ESL no estaba aprobado como monoterapia durante el período de estudio. Se evaluó la titulación o reducción de otros FAE o el cambio de un FAE a otro, especialmente con respecto a los inductores metabólicos. Para el análisis de los valores de laboratorio, los pacientes se subdividieron en tres grupos según el FAE utilizado (CBZ/OXC/ESL). Para el análisis de la evolución del perfil lipídico en los tres grupos (CBZ/OXC/ESL), el cambio de tratamiento entre CBZ/OXC o ESL, o el tratamiento concomitante con fenobarbital, fenitoína o primidona se consideró criterio de exclusión. Tales consideraciones no se tuvieron en cuenta para el análisis de las natremias, los hemogramas o las pruebas de función hepática. Se evaluó el tratamiento con estatinas, colestiramina, colestipol, gemfibrocilo, ezetimiba, ácido nicotínico y fibratos. Si estos fármacos se titularon o las dosis se modificaron durante el período de estudio, se excluyó a los pacientes del análisis. Se evaluaron y documentaron otros factores que podrían afectar al perfil del metabolismo lipídico de los pacientes, como la presencia o ausencia de diabetes mellitus y los cambios en el tratamiento, la presencia o ausencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia familiar, la desnutrición (hipoalbuminemia), los agentes β -bloqueadores o las tiacidas.

Los datos del perfil lipídico, la natremia, las pruebas de función hepática y el hemograma se re-

cogieron retrospectivamente de las historias clínicas. Los valores de laboratorio determinados antes y durante el tratamiento con CBZ/OXC/ESL fueron: colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), GGT, natremia, hematíes, leucocitos y plaquetas. Los valores de laboratorio de los pacientes se evaluaron sistemáticamente antes del tratamiento (último valor antes de comenzar el tratamiento) con CBZ/OXC/ESL, durante el tratamiento (valores más altos en el caso de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos; valores más bajos en el caso del sodio plasmático) y al final del estudio (último valor disponible en los tres grupos). Este tipo de análisis cronológico de datos (recogidos en tres momentos) se usó en el análisis evolutivo del perfil lipídico y los valores de natremia para evaluar el efecto del asesoramiento a los pacientes en la clínica ambulatoria (cambios en la actividad física, cambios en la dieta, restricción hídrica) (Fig. 1). Este tipo de análisis cronológico de los datos no se utilizó con las pruebas de función hepática y los hemogramas (que se evaluaron inmediatamente antes de comenzar el tratamiento y al final del estudio). Las muestras de sangre se recolectaron al menos una vez durante el último año antes del tratamiento con CBZ/OXC/ESL (criterio de inclusión), entre tres y seis meses después del inicio y, más tarde, cada año. Las muestras de sangre se recogieron por la mañana y antes del desayuno-

no. Los valores de normalidad de la Asociación Nacional de Lípidos de Estados Unidos y el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol se utilizaron para el análisis de los resultados de las concentraciones lipídicas. Los valores normales de las pruebas de laboratorio aceptadas por las autoridades europeas se utilizaron para el análisis de los recuentos de células sanguíneas, las pruebas de sodio y la función hepática.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v. 19.0. Para las variables continuas, la prueba de Shapiro-Wilk se usó para distinguir entre distribuciones normales y anormales. La prueba *t* de Student y la *U* de Mann-Whitney se usaron para la comparación de medias y medianas. Se utilizaron la prueba *t* de muestras apareadas y la prueba de Wilcoxon para comparar los valores de laboratorio antes y durante el tratamiento con CBZ/OXC/ESL en el mismo grupo de pacientes. Se utilizó un ANOVA para comparar las medias entre los tres grupos (CBZ/OXC/ESL). La prueba de chi cuadrado se empleó para la comparación de proporciones. Se realizaron análisis univariados y multivariados para detectar correlaciones estadísticamente significativas. Los valores $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

Se analizó a 292 pacientes. Se excluyó a los pacientes con intolerancia clínica o hiponatremia aguda grave (< 125 mmol/L) y menos de tres meses de tratamiento. Esto se hizo porque el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos crónicos de estos fármacos en las variables estudiadas. Se detectó hiponatremia aguda grave (< 125 mmol/L) en ocho pacientes que tomaron CBZ, cuatro pacientes que tomaron OXC y cuatro pacientes que tomaron ESL. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a toxicidad hematológica grave o daño hepático. La media de seguimiento fue de $63,3 \pm 51,3$ meses. Para el análisis de la evolución del perfil lipídico se analizó a 209 pacientes. En todo el grupo, el 19,3% de los pacientes había sido diagnosticado previamente de dislipidemia antes de comenzar el tratamiento, y el 19,3% estaba siguiendo un tratamiento farmacológico. En este grupo de pacientes, el tratamiento para la dislipidemia no se modificó durante el período de estudio (criterio de exclusión). Con respecto al tratamiento con FAE, el 49% de los pacientes recibió tratamiento con CBZ; el 18,5%, con

Tabla II. Comparación de la evolución de los valores medios de los perfiles del metabolismo lipídico antes del inicio del tratamiento (previo), durante el tratamiento (máximo) y al final del tratamiento (último) entre los tres grupos de pacientes tratados con carbamacepina (CBZ), oxcarbacepina (OXC) o acetato de eslicarbasepina (ESL) ($n = 209$).

	CBZ	OXC	ESL	<i>p</i>
Previo colesterol total (mg/dL)	194,8 \pm 190,0	190,0 \pm 48,1	196,6 \pm 40,4	0,845
Máximo colesterol total (mg/dL)	225,8 \pm 44,3	204,3 \pm 40,6	194,0 \pm 47,6	$< 0,001$
Último colesterol total (mg/dL)	202,4 \pm 41,3	191,4 \pm 40,1	187,0 \pm 36,6	0,079
Previo LDL (mg/dL)	128,3 \pm 39,5	126,6 \pm 41,5	109,0 \pm 37,5	0,290
Máximo LDL (mg/dL)	138,9 \pm 39,2	129,7 \pm 28,9	108,4 \pm 30,6	0,018
Último LDL (mg/dL)	125,3 \pm 32,6	121,6 \pm 36,4	114,0 \pm 34,3	0,454
Previo HDL (mg/dL)	58,0 \pm 19,7	48,6 \pm 13,5	66,5 \pm 28,2	0,427
Máximo HDL (mg/dL)	65,3 \pm 60,8	60,8 \pm 22,0	65,0 \pm 65,6	0,684
Último HDL (mg/dL)	61,7 \pm 19,0	61,4 \pm 28,5	63,0 \pm 66,4	0,753
Previo triglicéridos (mg/dL)	99,4 \pm 48,3	89,9 \pm 40,7	92,9 \pm 39,2	0,089
Máximo triglicéridos (mg/dL)	145,1 \pm 77,4	137,0 \pm 73,7	112,8 \pm 71,8	0,096
Último triglicéridos (mg/dL)	113,6 \pm 60,9	98,0 \pm 42,2	103,8 \pm 68,3	0,322

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

OXC, y el 32,2%, con ESL. En nuestra muestra, los pacientes en tratamiento con ESL tomaban un mayor número de FAE concomitantes ($p < 0,001$), y el seguimiento fue más prolongado en el grupo de CBZ en comparación con los grupos de OXC y de ESL, y en el grupo de OXC en comparación con el grupo de ESL ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). Se documentó una proporción mayor de mujeres en los grupos de CBZ y de OXC. Los datos demográficos de los diferentes grupos se muestran en la tabla I. Antes de comenzar el tratamiento, los grupos eran estadísticamente similares en colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, sodio y todos los valores de función hepática o hematología. Después de comenzar el tratamiento, se definieron tres grupos diferentes relacionados con el perfil del metabolismo lipídico y los valores de natremia. Se detectó un impacto significativamente mayor de CBZ en los valores medios de colesterol total y LDL (relacionados con los valores más altos durante el tratamiento) al comparar el grupo de CBZ con los grupos de OXC y de ESL. De manera similar, el impacto de la OXC en los valores medios de sodio fue significativamente mayor en comparación con la CBZ o el

Tabla III. Comparación de la evolución de los valores medios de sodio plasmático, recuentos de células sanguíneas y pruebas de función hepática durante el período de estudio entre los tres grupos de pacientes tratados con carbamacepina (CBZ), oxcarbacepina (OXC) o acetato de eslicarbasepina (ESL) ($n = 292$).

	CBZ	OXC	ESL	<i>p</i>
Sodio previo (mmol/L)	140,4 ± 3,0	139,0 ± 4,0	139,9 ± 3,6	0,158
Sodio más bajo (mmol/L)	136,8 ± 5,3	134,6 ± 5,9	136,0 ± 5,0	0,040
Último sodio (mmol/L)	139,3 ± 3,6	137,5 ± 5,7	139,2 ± 3,6	0,019
Hemoglobina previa (g/dL)	13,5 ± 1,7	13,5 ± 2,3	15,3 ± 14,5	0,350
Última hemoglobina (g/dL)	15,0 ± 12,5	13,7 ± 2,0	15,8 ± 16,1	0,665
Hematíes previos ($\times 10^6$ uL)	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,6	4,6 ± 1,4	0,443
Últimos hematíes ($\times 10^6$ uL)	4,4 ± 0,5	4,8 ± 1,1	4,6 ± 1,1	0,052
Leucocitos previos ($\times 10^3$ uL)	7,5 ± 2,8	8,0 ± 2,8	7,0 ± 2,6	0,182
Últimos leucocitos ($\times 10^3$ uL)	7,2 ± 4,9	7,2 ± 2,7	7,3 ± 2,7	0,993
Neutrófilos previos ($\times 10^3$ uL)	4,3 ± 2,3	5,4 ± 2,9	4,2 ± 2,4	0,061
Últimos neutrófilos ($\times 10^3$ uL)	4,1 ± 2,1	4,4 ± 2,3	4,7 ± 2,8	0,164
Linfocitos previos ($\times 10^3$ uL)	2,1 ± 0,9	1,7 ± 0,8	1,9 ± 0,6	0,079
Últimos linfocitos ($\times 10^3$ uL)	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,8	0,191
Monocitos previos ($\times 10^3$ uL)	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,2	0,326
Últimos monocitos ($\times 10^3$ uL)	0,6 ± 0,9	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,505
Eosinófilos previos ($\times 10^3$ uL)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,750
Últimos eosinófilos ($\times 10^3$ uL)	0,3 ± 1,9	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,626
Plaquetas previas ($\times 10^3$ uL)	243,7 ± 81,8	221,9 ± 77,9	236,1 ± 66,6	0,342
Últimas plaquetas ($\times 10^3$ uL)	257,0 ± 68,9	243,9 ± 67,7	236,1 ± 68,3	0,072
GOT previas (UI/L 37C)	23,5 ± 22,3	24,3 ± 11,0	21,0 ± 10,7	0,888
GOT últimas (UI/L 37C)	20,6 ± 10,3	24,7 ± 26,8	21,0 ± 10,7	0,225
GPT previas (UI/L 37C)	24,8 ± 41,9	25,3 ± 15,6	23,2 ± 21,3	0,988
GPT últimas (UI/L 37C)	21,1 ± 16,5	22,9 ± 13,7	22,2 ± 17,6	0,758
GGT previas (UI/L 37C)	69,0 ± 111,4	63,8 ± 59,0	55,6 ± 71,1	0,808
GGT últimas (UI/L 37C)	72,9 ± 77,1	58,3 ± 62,1	48,3 ± 35,9	0,217

GGT: gamma-glutamilttransferasa; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

ESL. Estos tres grupos de pacientes no sólo fueron estadísticamente diferentes en los valores medios de colesterol total, LDL y sodio, sino también en el

porcentaje de pacientes con valores altos de colesterol total al comparar el grupo de CBZ con los grupos de OXC y de ESL (Fig. 2), así como con hiponatremia en el grupo de OXC en comparación con los grupos de CBZ/ESL (Fig. 3). Tras un asesoramiento no controlado en este estudio sobre el estilo de vida (dieta, deportes e ingesta de agua), las diferencias detectadas en los valores medios del perfil del metabolismo de los lípidos desaparecieron en todos los grupos. Las diferencias relacionadas con los valores de sodio se mantuvieron a lo largo del tiempo, pero los valores se normalizaron al final del período de estudio. La comparación evolutiva de medias se muestra en las tablas II y III. Las comparaciones de porcentajes de pacientes con valores altos de colesterol total o con hiponatremia se muestran en las figuras 2 y 3.

Discusión

Tras un seguimiento medio de 63 meses, la CBZ mostró el mayor impacto en el perfil lipídico. Esto se debió principalmente al aumento de las LDL en este grupo. Por otro lado, la OXC mostró un mayor impacto en los valores de sodio. El mayor número global de pacientes que inicialmente suspendió el tratamiento con CBZ debido a una hiponatremia aguda grave se explica por el mayor número de pacientes de este grupo, ya que la CBZ se comercializó antes que la OXC o el ESL. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que, de hecho, la CBZ muestra un efecto más leve sobre los valores de sodio en comparación con la OXC o el ESL. En nuestra muestra, los pacientes eran similares con respecto al perfil lipídico y el sodio antes de comenzar el tratamiento con CBZ, OXC o ESL y, tras iniciar el tratamiento, se diferenciaron en tres grupos diferentes relacionados con estas variables. El grupo de CBZ desarrolló valores medios de colesterol total y LDL en un rango más alto, mientras que el grupo de OXC desarrolló valores límite y el de ESL mostró valores normales. En relación con el sodio, la OXC se correlacionó con niveles más bajos que la CBZ o el ESL, pero, con el tiempo, las diferencias se atenuaron para todos los grupos.

Con respecto al perfil del metabolismo de los lípidos, nuestros resultados sugieren un impacto mayor de la CBZ cuando se comparó con la OXC o el ESL, así como al comparar la OXC con el ESL. Sin importar la magnitud de las diferencias entre los tres grupos relacionados con colesterol total y LDL, estas diferencias se atenuaron y desaparecieron durante la evolución del período de estudio. Por con-

siguiente, el asesoramiento sobre el estilo de vida y la dieta en la clínica ambulatoria fue eficaz para superar estos efectos secundarios de estos tres FAE. Sin embargo, en el grupo de CBZ, la probabilidad de hipercolesterolemia durante el tratamiento fue casi dos veces mayor que en el grupo de ESL (71,6% en el grupo de CBZ frente a 44% en el de OXC y 37,5% en el de ESL; $p < 0,001$). Los resultados, en general, sugieren un potencial de inducción superior de la CBZ en comparación con la OXC o el ESL. No se detectaron otras diferencias estadísticamente significativas en otros valores del perfil del metabolismo de los lípidos, como las HDL o los triglicéridos. No se analizaron datos de las lipoproteínas de muy baja densidad por ausencia de datos en la mayoría de los pacientes.

Con respecto a las hiponatremias, el impacto fue mayor para la OXC que para la CBZ/ESL. Estos valores medianos más bajos de sodio y una mayor frecuencia de hiponatremia se mantuvieron en el tiempo, si bien al final del período de estudio los valores medianos eran normales en los tres grupos. Por lo tanto, de nuevo el asesoramiento en la clínica ambulatoria en relación con la ingesta hídrica también tuvo un efecto en los resultados.

Con respecto al seguimiento de los tres grupos, no se considera que la duración del tratamiento sea una causa posible de las diferencias observadas en la inducción enzimática o la aparición de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, dado que estos efectos aparecen tempranamente en su inicio. Con respecto a las diferencias encontradas en los valores de colesterol total entre otros factores que podrían afectar al cambio diferencial (además de las LDL), los valores de lipoproteínas de muy baja densidad no se documentaron en este trabajo debido al bajo número de pacientes con datos disponibles, pero parecen ser parte de la explicación biológica del cambio diferencial en los valores de colesterol total sumado al aumento no significativo de las HDL y al aumento significativo de las LDL. Si estos cambios pueden afectar al riesgo vascular de los pacientes, es una pregunta más profunda y compleja, pues no se ha demostrado adecuadamente un aumento de la incidencia de ictus o infarto de miocardio, y no debe presumirse. Nuestro trabajo es un análisis retrospectivo y todavía son necesarios trabajos prospectivos de los efectos de estos FAE sobre estas y otras variables (hormonas, vitaminas, etc.).

Nuestros resultados sugieren que, al menos en una visión retrospectiva, la CBZ provoca un mayor impacto sobre el perfil lipídico, y la OXC, sobre los valores de natremia.

Bibliografía

1. Ragsdale DS, Avoli M. Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26: 16-28.
2. Troupin AS, Green JR, Halpern LM. Carbamazepine (Tegretol) as an anticonvulsant. A controlled double-blind comparison with diphenylhydantoin (Dilantin). *Acta Neurol Scand Suppl* 1975; 60: 13-26.
3. Reinikainen KJ, Kernanen T, Halonen T, Komulainen H, Reikkinen OJ. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 284-9.
4. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimbert CA. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2015; 56: 244-53.
5. Hainzl D, Parada A, Soares-da-Silva P. Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(+) and R(-)-10, 11-dihydroxy carbamazepine. *Epilepsy Res* 2001; 44: 197-206.
6. Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Invest Drugs* 2006; 15: 637-47.
7. Morselli PL, Frigerio A. Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine. *Drug Metab Rev* 1975; 4: 97-113.
8. Almeida L, Soares-da-Silva P. Safety, tolerability and pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a novel putative antiepileptic agent, during first administration to humans. *Drugs R D* 2003; 4: 269-84.
9. Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 88-96.
10. Elger C, Bialer M, Falcao A, Vaz-da-Silva M, Nunes T, Almeida L, et al. Pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine at steady state in healthy volunteers. *Epilepsia* 2013; 54: 1453-61.
11. Almeida L, Bialer M, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate. In Shorvon S, Perrucca E, Engel J, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing; 2009. p. 485-98.
12. Russell JL, Spiller HA, Baker DD. Markedly elevated carbamazepine-10, 11-epoxide/carbamazepine ratio in a fatal carbamazepine ingestion. *Case Rep Med* 2015; 2015: 369707.
13. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1023.
14. Bialer M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia* 2012; 53: 935-46.
15. Ribot C, Geraud G, Castignol M, Dero M, Geraud J, Boulard C. Osteomalacia and anticonvulsant therapy: serum assay of 25 hydroxy D in an epileptic population. *Ann Endocrin* 1978; 37: 483-4.
16. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54: 11-27.
17. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irni P, Christos M, Dimitrios T, et al. The effect of long-term treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and trygliceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT50-52.
18. Papacostas S. Oxcarbazepine versus carbamazepine treatment and induction of serum lipid abnormalities. *J Child Neurol* 2000; 15: 138-40.
19. Franzioni E, Marchiani V, Cecconi I, Moscano FC, Gualandi S, Garone C, et al. Preliminary report on effects of oxcarbazepine-treatment on serum lipid levels in children. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1389-91.
20. Ley M, Principe A, Jiménez-Conde J, Rocamora R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests. *Epilepsy Res* 2015; 115: 147-52.
21. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012; 53: 120-8.
22. Serrano-Castro P, Fernández-Pérez J, López-González FJ,

- Toledo-Argany M, Estévez-María JC. Eslicarbazepine acetate and carotid intima-media thickness in epileptic patients. *Epilepsy Res* 2017; 138: 81-7.
23. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-base study. *Lancet* 1994; 344 (8927): 918-21.
 24. Kim DW, Lee SY, Shon YM, Kim JH. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: e146-9.
 25. Gandhi S, McArthur E, Mamdani MM, Hackam DG, McLachlan RS, Weir MA, et al. Antiepileptic drugs and hyponatremia in older adults: two population based cohort studies. *Epilepsia* 2016; 57: 2067-79.
 26. Berghuis B, Van der Palen J, De Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine and oxcarbazepine induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 1227-33.
 27. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 293-6.
 28. Hsu HF, Huang SY. Severe hepatitis associated with administration of oxcarbazepine. *Pediatr Int* 2010; 52: 677-8.
 29. Chait MA, Mermelstein J, Adam T, Brody BD, Dubin MJ. Oxcarbazepine-induced liver injury after sensitization by valproic acid: a case report. *Bipolar Disord* 2016; 18: 307-9.
 30. Planjar-Prvan M, Bielen A, Sruk A, Marusic M, Bielen I. Acute oxcarbazepine-induced hepatotoxicity in a patient susceptible to developing drug-induced liver injury. *Coll Antropol* 2013; 37: 281-4.
 31. Santos NA, Medina WS, Martins NM, Rodrigues MA, Curti C, Santos A. Involvement of oxidative stress in the hepatotoxicity induced by aromatic drugs. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1820-4.
 32. Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 281-90.
 33. Reaud S, Oberti F, Leclech C, Cales P. Hepatotoxicity of carbamazepine: a 'DRESS syndrome'. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 205-6.
 34. Kalapos MP. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 123-41.
 35. Morales-Díaz M, Pinilla-Roa E, Ruiz I. Suspected carbamazepine-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 252-5.
 36. Luke DR, Rocci ML, Shaible DH, Ferguson RK. Acute hepatotoxicity after excessively high doses of carbamazepine in two occasions. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 108-11.
 37. Yamamoto T, Uchiyama T, Takashi H, Himuro K, Kanai K. B cell aplasia and hypogammaglobulinemia after carbamazepine treatment. *Intern Med* 2001; 49: 707-8.
 38. Cambon S, Rossi P, Miliani Y, Arnaud S, Albanese J. Severe agranulocytosis induced by carbamazepine (Tegretol). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 542-6.
 39. Seaki H, Etoh T, Toda K, Mihm MC. Pseudolymphoma syndrome due to carbamazepine. *J Dermatol* 1999; 26: 329-33.
 40. Cohen Y, Rund D, Moualem E, Kalish Y, Polliack A. Carbamazepine-induced generalized 'pseudoleukemia lymphoma'-like syndrome. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 457.
 41. Hsiao YT, Wei IH, Huang CC. Oxcarbazepine-related neutropenia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 94-5.
 42. Milia A, Pilia G, Mascia MG, Moller J, Cocco E. Oxcarbazepine-induced leukopenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 502-3.
 43. Yeh YW, Wang TY, Huang CC, Chen YC. Late-onset hypersensitivity reaction with leukopenia and thrombocytopenia induced by oxcarbazepine treatment in patient with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 676-8.
 44. Ryan M, Adams AG, Larive LL. Hyponatremia and leukopenia associated with oxcarbazepine following carbamazepine therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1637-9.

Long-term effects of dibenzazepines on metabolic parameters: retrospective comparison of carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine acetate in the real world

Introduction. Although carbamazepine (CBZ) has strong enzyme-inducing properties, oxcarbazepine (OXC) and eslicarbazepine acetate (ESL) are thought to have a milder effect. These drugs are known to have effects on lipid metabolism and may cause hyponatremia and changes in blood cell counts and liver function tests.

Aim. To compare the long-term effects of three antiepileptic drugs (CBZ, OXC and ESL) on these variables.

Patients and methods. Retrospective cohort study of consecutive patients treated with CBZ, OXC or ESL. Natremia, lipid concentrations, blood cell counts and liver function tests were compared before, during and at the end of the study period.

Results. A total of 292 patients were included. Of these, 143 were treated with CBZ, 55 with OXC and 94 with ESL. CBZ showed a greater impact on lipid metabolism, while OXC was correlated with lower mean sodium levels and a higher frequency of hyponatremia. Lifestyle recommendations related to diet, physical activity and water intake were helpful in overcoming these side effects. No other statistically significant differences were detected.

Conclusions. While CBZ showed a greater impact on lipid metabolism, OXC displayed a higher frequency of hyponatremia. Lifestyle recommendations may be helpful in overcoming these side effects. No other statistically significant differences were found.

Key words. Carbamazepine. Eslicarbazepine acetate. Hyponatremia. Lipid profile. Oxcarbazepine.