
Problemática de los estudios de las interacciones farmacodinámicas entre antiepilépticos

J.A. Armijo¹ y A. Cuadrado²

¹Catedrático de Farmacología Clínica, Universidad de Cantabria, y Jefe del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander;

²Especialista en Farmacología Clínica, FEA de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal de Laredo.

Resumen: *El tratamiento antiepiléptico actual es sintomático, pero no previene ni cura la epilepsia. Por otra parte, a pesar de la autorización de once nuevos antiepilépticos, algunos con nuevos mecanismos de acción, sigue habiendo un 30% de pacientes resistentes. Se necesitan modelos que identifiquen la eficacia en estas epilepsias resistentes, así como el efecto antiepiléptógeno. En los pacientes resistentes suele recurrirse a la politerapia, pero la asociación de antiepilépticos no siempre produce efectos beneficiosos. Los estudios en animales pueden ser útiles para saber qué asociaciones pueden producir efectos aditivos, supraaditivos o infraaditivos, para averiguar si pueden ser beneficiosas o perjudiciales, y para descartar que puedan deberse a mecanismos farmacocinéticos. Se presenta un estudio en ratones para identificar posibles asociaciones beneficiosas, en el cual se comparan los efectos anticonvulsionantes y neurotóxicos de dosis crecientes de valproato, felbamato, lamotrigina, gabapentina y vigabatrina en monoterapia y en asociación con una dosis baja de otro antiepiléptico en los modelos de 4-aminopiridina, pentilentetrazol, picrotoxina y rotarod. Se observó con más frecuencia un aumento de los efectos anticonvulsionantes que de los neurotóxicos. Se identificaron nueve asociaciones beneficiosas (cinco con 4-aminopiridina, tres con pentilentetrazol y una con picrotoxina). Las asociaciones beneficiosas se observaron más con los antiepilépticos de amplio espectro (valproato, lamotrigina y felbamato) que con los de espectro reducido (gabapentina y vigabatrina). Nuestros resultados sugieren que los antiepilépticos de amplio espectro, como el valproato y la lamotrigina, pueden ser más adecuados para utilizar en asociación que los de espectro reducido, y que el modelo de la 4-aminopiridina puede ser adecuado para detectar asociaciones beneficiosas.*

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos – Politerapia – Interacciones – Espectro antiepiléptico.

Introducción

El tratamiento actual de la epilepsia es sintomático e impide que las crisis se inicien o se propaguen, pero no previene ni cura la epilepsia. La comercialización de once nuevos antiepilépticos en las dos últimas décadas no ha cambiado sustancialmente el porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento, que sigue siendo del 30%.¹ La farmacorresistencia es un

gran problema para el paciente por la persistencia de las crisis, la morbilidad derivada de la epilepsia y de la medicación, el aislamiento social, el desempleo y la disminución de la calidad de vida,² pero además supone la mayor parte del coste sanitario de la epilepsia.³ Así pues, es necesario mejorar el tratamiento antiepiléptico y desarrollar nuevas estrategias.

Es indudable que la investigación sobre las epilepsias humanas debe hacerse en humanos

debido a la dificultad de extrapolar los datos del animal al hombre. Sin embargo, a pesar de los avances en técnicas no invasivas como la neuroimagen y de los estudios en pacientes con cirugía de la epilepsia, hay aspectos que son difíciles de investigar en humanos. Por ello, los modelos animales siguen siendo esenciales para estudiar a qué se deben las epilepsias y cómo se inician, propagan y terminan las crisis epilépticas; son necesarios para analizar los mecanismos por los que actúan los antiepilépticos y para diseñar y desarrollar nuevas estrategias que eviten la epileptogénesis, la progresión de la epilepsia y la farmacoresistencia.³

En los pacientes epilépticos farmacoresistentes es habitual que se recurra a la politerapia. Las interacciones de los antiepilépticos son frecuentes y relevantes, y pueden ser beneficiosas, pero también perjudiciales. Por ello se debe realizar una politerapia racional, es decir, seleccionar la asociación de antiepilépticos más adecuada a las características del paciente y de su epilepsia, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, el espectro antiepiléptico, la tolerabilidad, las características farmacocinéticas y la posibilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.⁴

Los estudios de las interacciones farmacodinámicas en humanos son difíciles, y la mayoría de los realizados tienen problemas metodológicos, por lo que se puede considerar que no hay ningún ensayo clínico controlado que avale el beneficio de una determinada asociación.⁴⁻⁶

Tras una primera parte sobre las necesidades de modelos funcionales de epilepsia en animales, las posibilidades de interacciones beneficiosas y perjudiciales, y la problemática de los estudios de interacciones farmacodinámicas, se presenta un estudio realizado por nuestro grupo en el que se comparan los efectos de dosis crecientes de valproato, felbamato, lamotrigina, gabapentina y vigabatrina en monoterapia y en asociación con una dosis baja de otro antiepiléptico en los modelos de 4-aminopiridina, pentilentetrazol, picrotoxina y rotarod, valorando los efectos sobre las concentraciones cerebrales de los antiepilépticos, de GABA y de glutámico.

Modelos funcionales de epilepsia en animales

Los modelos funcionales de epilepsia se utilizan para identificar los mecanismos que provocan el comienzo, la sincronización y la propagación de las descargas epilépticas. Además, los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen contribuyen al diagnóstico y la tipificación de la epilepsia, así como a la identificación del foco epiléptico. Tanto los modelos funcionales como los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen pueden servir para identificar y valorar el efecto antiepiléptico de los nuevos fármacos.

Estudio de los mecanismos básicos

Las epilepsias pueden ser genéticas o adquiridas. En las genéticas puede haber: a) una anomalía en los canales iónicos que intervienen en la excitabilidad de las neuronas (canalopatías), b) alteraciones del metabolismo que influyan en la estructura y la función de las neuronas, o c) alteraciones en la migración neuronal. En las epilepsias adquiridas hay una lesión originada por traumatismos, infecciones, alteraciones vasculares cerebrales, tumores o enfermedades degenerativas que, por sí sola o favorecida por un sustrato genético, provoca cambios en las neuronas del foco mediante un proceso de epileptogénesis que aumenta su excitabilidad haciendo que descarguen de una forma paroxística e hiper-síncrona.^{7,8}

En algunos tipos de epilepsia se produce una progresión de la enfermedad inducida por las propias crisis,⁹ y en otras se desarrollan mecanismos de resistencia que hacen que la epilepsia sea o se vuelva resistente al tratamiento farmacológico.^{10,11}

Los modelos de convulsiones agudas se utilizan para estudiar los mecanismos que inician y terminan la convulsión provocada por el estímulo, pero estos mecanismos pueden ser diferentes de los que inician las crisis espontáneas sin estímulos desencadenantes.

Los modelos de convulsiones crónicas estudian los fenómenos que provocan la epilep-

togénesis, como la excitotoxicidad, la plasticidad neuronal y la reorganización sináptica, los cambios en los canales iónicos dependientes de voltaje y en los receptores de los neurotransmisores, así como la activación de los astrocitos. El *kindling* es el modelo de epilepsia mesial temporal más popular, pero tiene el inconveniente de que no presenta crisis epilépticas espontáneas y deben provocarse mediante estímulos.

Las epilepsias genéticas, como la de la rata GAERS (*Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasburgh*) o el ratón Lethargic, pueden utilizarse como modelos de las ausencias humanas. La identificación de canalopatías como causa de algunas epilepsias genéticas ha abierto la posibilidad de disponer de animales en los que se han provocado estas mutaciones para estudiar sus anomalías; el problema es que el fenotipo de estas mutaciones en los animales no siempre refleja el humano.¹² Las epilepsias genéticas han puesto de manifiesto que las anomalías en un gen pueden producir diversos fenotipos epilépticos, y que el mismo fenotipo epiléptico puede deberse a mutaciones en diferentes genes.⁷ Queda por establecer si la respuesta al tratamiento se asocia mejor al fenotipo (por ejemplo, tipo de crisis) o al genotipo (por ejemplo, tipo de canalopatía).

En el diseño de un modelo de epilepsia en animales es importante conseguir que la eficacia en el modelo refleje la eficacia en la epilepsia humana. En la actualidad no hay una gran correspondencia entre ambas y, por ello, se está replanteando la clasificación de las crisis epilépticas para que contemple aspectos fisiopatológicos, sustrato anatómico, respuesta al tratamiento antiepiléptico, patrón EEG, patrón de propagación y consecuencias post-ictales.¹³ Por ejemplo, se discute la distinción entre una crisis focal simple y una compleja (ya que puede ser difícil de valorar la pérdida de conciencia), así como la consideración de crisis generalizada, ya que no siempre se puede identificar el lugar donde se inicia la crisis.³ De igual forma, la clasificación en idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas se va sustituyendo por genéticas y adquiridas, sin que las ge-

néticas se correspondan con las idiopáticas, ya que las canalopatías pueden ser el sustrato genético necesario para que se manifieste una epilepsia adquirida.

Puesto que las epilepsias adquiridas pueden ser multifactoriales, es decir, la suma de una agresión exógena y de una predisposición genética, se requieren nuevos modelos de animales con predisposición genética en los que se provoque una epilepsia adquirida.³

Diagnóstico mediante estudios electrofisiológicos y de neuroimagen

El diagnóstico y la tipificación de la epilepsia, así como la localización del foco epiléptico mediante el EEG o la neuroimagen, son muy importantes para el tratamiento. Aunque estos estudios se han desarrollado directamente en humanos, la utilización de modelos en animales puede contribuir a su comprensión y aplicación. Por ejemplo, los *fast ripples* son oscilaciones breves de alta frecuencia que podrían corresponder a múltiples cambios paroxísticos de despolarización hipersíncronos procedentes de áreas capaces de generar descargas epilépticas.¹² Por tanto, su detección permitiría diagnosticar la epilepsia, localizar el foco que la provoca y valorar la respuesta al tratamiento. El problema es que requiere métodos invasivos que pongan en contacto el electrodo con el cerebro, por lo que su estudio debe hacerse en animales. Se necesita desarrollar una herramienta que permita detectarlos en la práctica clínica. Con los mismos objetivos se está estudiando la magnetoencefalografía o una combinación de resonancia magnética funcional y EEG.³ También se están investigando nuevas estrategias electrofisiológicas que avisen del comienzo de una crisis y posibiliten tomar medidas que la aborten.¹⁴

Los estudios de neuroimagen permiten valorar aspectos estructurales, funcionales y metabólicos del posible foco epiléptico. Los modelos en animales permiten analizar aspectos como el curso temporal. Por ejemplo, la resonancia magnética se ha utilizado para relacionar aspectos estructurales, como la proli-

feración de las fibras musgosas o los patrones de displasia cortical, con la epileptogénesis. Los estudios funcionales de tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, basados en estudios en animales con autorradiografía 2DG, diferencian entre las crisis con bajo y alto metabolismo. Otros trazadores, como el α -metil triptófano, se están utilizando como marcadores de la epileptogénesis. La combinación de EEG y resonancia magnética funcional puede diferenciar entre las puntas interictales que se originan en el foco de las que se originan en otros lugares, contribuyendo a la localización del foco epiléptico. También permiten valorar con mayor rapidez la respuesta al tratamiento antiepiléptico, sin tener que esperar a que se produzcan nuevas crisis.³

Valoración del efecto antiepiléptico

IDENTIFICACIÓN DEL EFECTO ANTIEPILÉPTICO DE NUEVOS FÁRMACOS

Se ha hecho valorando su efecto en dos modelos de convulsiones agudas: el electrochoque máximo y el pentilentetrazol. Inicialmente se consideró que la eficacia en el electrochoque máximo reflejaba la eficacia en las convulsiones tonicoclónicas y las crisis focales humanas, y que la eficacia en el pentilentetrazol reflejaba la eficacia en las ausencias humanas. Sin embargo, en la Tabla I podemos ver varios problemas de estos modelos:^{15,16}

- Hay fármacos, como el levetiracetam, que no son eficaces en el electrochoque máximo ni en el pentilentetrazol.
- Hay fármacos, como la tiagabina y la vigabatrina, que son eficaces en el pentilentetrazol, pero empeoran las ausencias.
- Hay fármacos, como la tiagabina y la vigabatrina, que no son eficaces en el electrochoque máximo y sí lo son frente a crisis focales.

Como consecuencia, se han introducido algunos matices en el cribado de nuevos fármacos antiepilépticos (Fig. 1):

- El modelo del electrochoque máximo se considera que predice el efecto en las crisis tonicoclónicas (ya que todos los que son eficaces en este test tienen este efecto), pero no en las crisis focales, ya que la tiagabina, la vigabatrina y el levetiracetam son eficaces en las crisis focales y no lo son en este modelo.
- El modelo del pentilentetrazol ha dejado de considerarse un modelo antiausencias, ya que el fenobarbital, la tiagabina y la vigabatrina, que son eficaces en este modelo, empeoran las ausencias.
- En caso de ineficacia en el modelo del electrochoque máximo y del pentilentetrazol, se valora el efecto en las crisis psicomotoras inducidas por estímulos de 6 Hz a 44 mA durante tres segundos. Este modelo, que mimetiza una crisis focal, detecta el efecto del levetiracetam y del valproato, pero no el de la fenitoína, la carbamacepina, la lamotrigina y el topiramato, por lo que se ha sugerido que puede detectar la eficacia en epilepsias farmacorresistentes.

En caso de eficacia en cualquiera de los tres modelos se valora el efecto sobre el *kindling* hipocampal y sobre modelos de ausencias como el de la γ -butirolactona, las ratas GAERS y los ratones Lethargic, que tienen un patrón EEG punta-onda y predicen tanto el efecto antiausencias como el efecto proausencias. Además, suele valorarse su eficacia en los modelos de la bicuculina (un antagonista del receptor GABA_A) y de la picrotoxina (un bloqueante del canal de cloro de ese receptor), así como en los ratones Frings susceptibles a crisis audiogénicas que son modelo de epilepsia refleja (Fig. 1).^{15,16}

El *kindling* refleja mejor la eficacia frente a las crisis focales complejas, ya que todos los antiepilépticos eficaces en estas crisis son eficaces en este modelo, pero es un modelo de epilepsia crónica más caro y largo, lo que limita su uso como primera opción. De igual forma, las epilepsias genéticas son también demasiado caras para utilizarlas como primera opción en la identificación de efectos antiepilépticos. Se necesitan nuevos modelos sencili-

TABLA I. Correlación entre la eficacia de los antiepilépticos en modelos de convulsiones en animales y la eficacia en los humanos.¹⁶

<i>Modelo</i>	<i>Eficacia en convulsiones tonicoclónicas, ¿y focales?</i>	<i>Eficacia en crisis mioclónicas, ¿y ausencias?</i>	<i>Eficacia en ausencias</i>	<i>Eficacia en crisis focales</i>
Electrochoque máximo (extensión tónica)	CBZ, FBM, GBP, LTG, PB, PHT, TPM, VPA, ZNS			
Pentilentetrazol s.c. (clonías)		BZD, ESM, FBM, GBP, PB, TGB, VGB, VPA		
Modelos de patrón EEG punta-onda			BZD, ESM, LEV, LTG, TPM, VPA	
<i>Kindling</i> hipocampal				BZD, CBZ, FBM, GBP, LEV, LTG, PB, PHT, TGB, TPM, VGB, VPA, ZNS
<i>Kindling</i> en ratas resistentes a la PHT				FBM, GBP, LEV, LTG, TPM
Electrochoque de 6 Hz (crisis piscomotoras)				LEV, VPA

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.

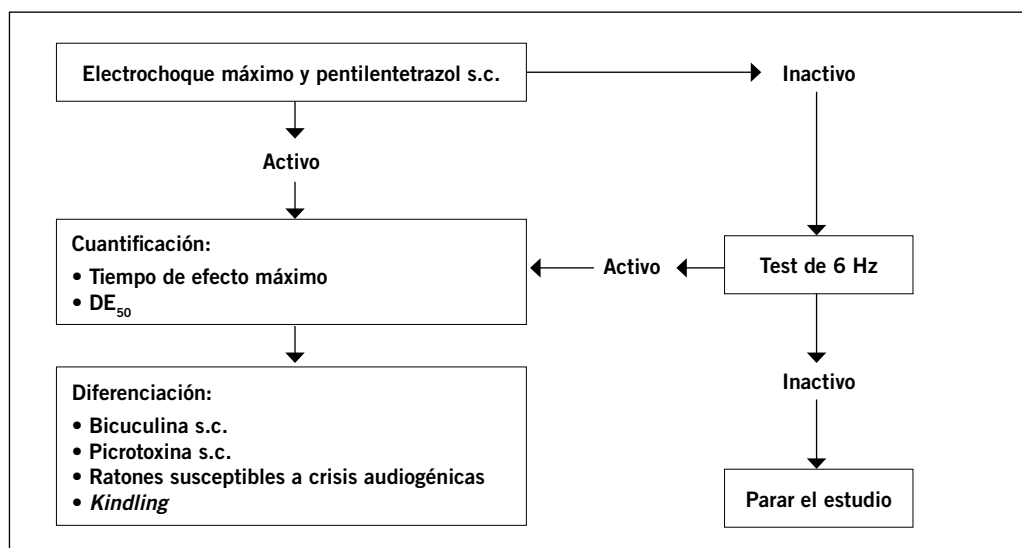


Figura 1. Procedimiento utilizado para la identificación del efecto antiepiléptico de nuevos fármacos en el programa de identificación de nuevos antiepilépticos de la Universidad de Utah.¹⁶

llos y eficaces que permitan detectar el efecto antiepiléptico de cualquier nueva sustancia, independientemente del tipo de crisis y del mecanismo por el que actúen. Otra posibilidad es utilizar parámetros subrogados, como el efecto sobre el *fast ripple* o el efecto sobre el patrón EEG-resonancia magnética funcional comentados anteriormente.³

IDENTIFICACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS
PARA LAS EPILEPSIAS FARMACORRESISTENTES

Los modelos del electrochoque máximo y del pentilentetrazol siguen utilizándose en la identificación de nuevos antiepilépticos (Fig. 1), y de hecho, la mayor parte de los antiepilépticos de primera y segunda generación se han detectado con ellos, independientemente de su mecanismo de acción. Sin embargo, su uso hace que se identifiquen fármacos eficaces en el mismo tipo de crisis y, por tanto, siguen siendo ineficaces en las crisis habitualmente resistentes. Se necesita cambiar de estrategia y desarrollar fármacos que actúen por nuevos mecanismos de acción, así como modelos en animales que valoren la eficacia en las crisis farmacorresistentes.^{12,15,16}

Por ejemplo, los modelos de la inhalación de fluoretilo, el *kindling* y las convulsiones por hipertermia e hipoxia neonatales, son intentos de identificar fármacos que sean eficaces en las convulsiones generalizadas infantiles.¹⁶

El test de 6 Hz a 44 mA y el *kindling* resistente a la fenitoína son ejemplos de modelos orientados a detectar antiepilépticos que sean eficaces en las epilepsias resistentes a la fenitoína. Las ratas resistentes a la fenitoína son también resistentes a otros antiepilépticos, pero siguen siendo sensibles al levetiracetam.¹⁷

La epilepsia inducida por *status* epiléptico por pilocarpina o estimulación de la amígdala tiene la ventaja, sobre el *kindling*, de que presenta crisis espontáneas, y también se han detectado poblaciones de animales sensibles y resistentes a algunos antiepilépticos.¹⁷ Además, estos modelos permiten estudios cruzados para comparar la eficacia de dos antiepilépticos o de su asociación.¹⁶

IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS
CON EFECTO ANTIEPILEPTÓGENO

Los modelos en animales, como el *kindling*, se han utilizado ampliamente para valorar el efecto antiepiléptógeno de los fármacos. Por desgracia, en este modelo, la eficacia del fenobarbital, el levetiracetam, el topiramato y el valproato, no se corresponde con la eficacia para prevenir la aparición de epilepsia tras un traumatismo craneoencefálico.¹⁵ Otros modelos de epileptogénesis son la epilepsia producida por *status* epiléptico por pilocarpina o kaínico, y la epilepsia producida por traumatismo cerebral, pero se desconoce si pueden extrapolarse a los humanos.¹⁶ Se necesitan modelos en animales que permitan predecir la eficacia antiepiléptógena en los humanos.¹⁸

En las epilepsias idiopáticas no parece haber este proceso de epileptogénesis. Es posible que el sustrato genético se ponga de manifiesto en el momento del desarrollo en que la maduración del cerebro lo haga especialmente sensible. Los estudios en animales permiten analizar la influencia de la maduración cerebral en la aparición de las crisis.³

IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS
QUE EVITEN LAS CONSECUENCIAS DE LAS CRISIS

Se ha sugerido que las convulsiones pueden influir en la progresión de la epilepsia, su resistencia al tratamiento o las alteraciones en el comportamiento, el aprendizaje o la memoria, que a su vez influyan en el desarrollo psicomotor. Estos efectos de las crisis son controvertidos en los humanos por la dificultad de su estudio. Parece que no se producen en las epilepsias generalizadas idiopáticas y que pueden existir en las generalizadas sintomáticas. A pesar de ello, se maneja el concepto de encefalopatía epiléptica para indicar las alteraciones del comportamiento, la memoria y el aprendizaje producidas por la epilepsia.^{9,13} En animales normales hay modelos, como el *kindling*, que demuestran que las convulsiones agravan la epilepsia, pueden afectar la memo-

ria y el aprendizaje, y producir alteraciones del comportamiento que semejan alteraciones psiquiátricas, lo cual abre la posibilidad de identificar fármacos que las eviten.³ Sin embargo, estudios en animales epilépticos indican que los efectos de las convulsiones sobre un cerebro normal no son los mismos que sobre un cerebro epiléptico, lo que plantea la duda de cuáles de los efectos observados se deben a las crisis y cuáles a los cambios neuronales, de los canales iónicos y de los receptores que producen la epilepsia.¹⁹

IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS QUE FINALICEN LAS CONVULSIONES

Con frecuencia, las crisis se autolimitan y acaban, pero en otras ocasiones producen un *status* epiléptico. Los mecanismos que abortan la crisis pueden ser múltiples y probablemente son diferentes en función del tipo de crisis. La epilepsia parcial continua, que puede durar de horas a años, pone de manifiesto que los mecanismos que terminan una crisis pueden ser diferentes de los que impiden su propagación.³ Se necesitan también modelos que identifiquen fármacos que finalicen las crisis.

Interacciones de los antiepilépticos

Las interacciones de los antiepilépticos son frecuentes y clínicamente relevantes. Influyen en la respuesta al tratamiento y pueden ser beneficiosas, pero también perjudiciales. Con frecuencia obligan a modificar la dosis y, en algunos casos, debe evitarse la asociación debido a sus posibles efectos secundarios. Las interacciones pueden ser farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Interacciones farmacocinéticas

Producen un aumento o una disminución de las concentraciones séricas de otros antiepilépticos y, como consecuencia, pueden modificar sus efectos.^{20,21} Estas interacciones son variables y difíciles de predecir en

su intensidad y dirección. Por ejemplo, la carbamacepina y el fenobarbital pueden aumentar y reducir las concentraciones de fenitoína. Sus efectos beneficiosos o perjudiciales dependen de las concentraciones que se estén manejando; por ejemplo, un aumento de concentración puede mejorar la eficacia si era baja y producir toxicidad si era alta. Las interacciones farmacocinéticas pueden controlarse monitorizando las concentraciones séricas de los antiepilépticos, y corregir su influencia ajustando las dosis. En la Tabla II se resumen las principales interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos descritas en los humanos.²²

Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas no modifican las concentraciones séricas sino la sensibilidad, y por tanto el efecto que produce una determinada concentración sérica. Se deben, en gran parte, a la suma de los efectos terapéuticos o tóxicos, relacionados con frecuencia con su mecanismo de acción.

PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

Los principales mecanismos de acción de los antiepilépticos son la inhibición de los canales de sodio y de los canales de calcio T del tálamo, la facilitación del tono GABA_A y la inhibición del tono glutamérgico, pero también se han descrito otros mecanismos, como la activación de los canales de potasio, la inhibición de los receptores GABA_B y la inhibición de los receptores glutamérgicos AMPA/KA. Más recientemente se ha descrito que algunos antiepilépticos desarrollados en función de un determinado mecanismo de acción (como la gabapentina o la pregabalina), o de forma empírica (como el levetiracetam), actuaban fijándose de forma específica a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales P/Q de calcio o a las proteínas de las vesículas sinápticas SV2A, respectivamente, lo que podría inhibir la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutámico (Tabla III).²²⁻²⁴

TABLA II. Interacciones farmacocinéticas de los antiepilépticos en humanos.²²

Fármaco añadido	Efecto sobre el nivel estable del antiepiléptico basal												
	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OHC	PGB	TGB	TPM	ZNS
CBZ	-	↓↓	∅	↑↑,↓	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
ESM	∅	-	∅	∅	↓	∅	∅	∅	∅	?	?	?	?
PB	↓↓	↓↓	-	↑,↓↓	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
PHT	↓↓	↓↓	↑	-	↓↓	∅	↓	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
VPA	∅, ↑E	↓, ↑	↑↑	∅, #	-	∅	∅	↑↑	∅	∅	∅, #	↓?	↓, #
GBP	∅	∅	∅	↑?	∅	-	∅	?	∅	?	?	∅	?
LEV	∅	∅	∅	↑?	∅	∅	-	∅	∅	?	?	?	?
LTG	∅, ↑E?	∅	∅	∅	↓	∅	∅	-	∅	?	?	∅	∅
OXC	↓, ↑E	∅	↑	↑↑	∅	?	↓	↓	-	?	?	↓	?
PGB	∅	¿?	∅	∅	∅					-	?	?	?
TGB	∅	∅	∅	∅	∅, ↓?	?	?	?	?	?	-	?	?
TPM	∅	¿?	∅	↑	∅, ↓	?	∅	∅, ↓?	∅	?	?	-	?
ZNS	∅, ↓	¿?	∅	∅	∅	?	?	∅	?	?	?	?	-

CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; ZNS: zonisamida. Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de la dosis o monitorización de las concentraciones séricas. ∅ = sin cambios. ↑E = aumenta la 10,11-epoxi-CBZ. # = aumentan la PHT y la TGB libre. ? = no hay datos o no son concluyentes.

RELACIÓN ENTRE EL MECANISMO DE ACCIÓN Y LA EFICACIA

La relación entre los mecanismos de acción y la eficacia en diferentes tipos de crisis está mal definida. La inhibición de los canales de sodio se corresponde con la eficacia en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en las crisis focales, y la inhibición del canal T de calcio en el tálamo con la eficacia frente a las ausencias. La correspondencia entre la facilitación gabérgica o la inhibición glutamérgica y la eficacia clínica es menos clara; de hecho, algunos fármacos gabérgicos, como la vigabatrina y la tiagabina, tienen un espectro reducido frente a las crisis focales,

similar al de los inhibidores de los canales de sodio como la carbamacepina y la fenitoína, mientras que las benzodicepinas tienen un espectro antiepiléptico mayor. Los fármacos antiglutamérgicos son poco eficaces en las crisis focales. El amplio espectro de algunos antiepilépticos, como el valproato, la lamotrigina, el topiramato y la zonisamida, puede deberse a que actúan por múltiples mecanismos (Tabla III).²²

ASOCIACIONES DE MECANISMOS QUE PUEDEN SER BENEFICIOSAS

La etiopatogenia de la epilepsia y el mecanismo de los antiepilépticos no se conocen

TABLA III. Mecanismo de acción de los antiepilépticos.²²

Mecanismo	Primera generación							Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA		GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Inhibición de los canales de sodio	+	+	±?	+	++	±?	+	±?		++	++			+		+
Inhibición de los canales de calcio L		+												+		
Inhibición de los canales de calcio N y P/Q	+			+	+			++	±?	+	+	++				+
Inhibición de los canales de calcio T talámicos			++			±?					+			+		++
Activación de los canales de potasio		±?	±?					+		+						
Inhibición de corrientes I _h																
Facilitación gabérgica																
Aumento de la síntesis						+		+								
Aumento de la liberación						+		+								+
Inhibición de la recaptación								+			++				+	
Inhibición de la GABA-transaminasa						+		+						++		
Agonismo receptor GABA _A	++			++	+			+						+		
Agonismo receptor GABA _B								+								±?
Inhibición glutamérgica																
Inhibición de la liberación		+		+	+	+		+		+	+	+		+		+
Antagonismo receptor NMDA																
Antagonismo receptores AMPA				+												
Antagonismo receptores KA														+		
Inhibición de la liberación de aspártico						+										
Fijación a SV2A									++							
Inhibición de la anhidrasa carbónica														±		±

++ Efecto principal, + Efecto secundario, ± Efecto ligero, ? Efecto dudoso. *A altas concentraciones.

tan bien como para basar la asociación de antiepilépticos en su mecanismo de acción. No obstante, hay algunos datos que sugieren que se puede conseguir un beneficio mayor con la asociación de un inhibidor de los canales de sodio con un antiepiléptico con múltiples mecanismos de acción, o con un fármaco gabérgico, que asociando dos inhibidores de los canales de sodio.

Por ejemplo, en una revisión de 107 estudios de convulsiones en animales que incluían 536 interacciones, las asociaciones con mayores efectos sinérgicos en más experimentos fueron, por orden: múltiples mecanismos + múltiples mecanismos > gabérgico + gabérgico > inhibidor de canales de sodio + gabérgico > inhibidor de canales de sodio + múltiples mecanismos > dos inhibidores de canales de sodio.²⁵⁻²⁷

De igual forma, en una revisión de 39 estudios clínicos sobre asociaciones de antiepilépticos se concluyó que la asociación de un inhibidor de los canales de sodio con un fármaco con múltiples mecanismos de acción o con un fármaco gabérgico parecía más útil que la asociación de dos fármacos gabérgicos, y ésta más eficaz que la de dos inhibidores de los canales de sodio.^{5,25}

Por otra parte, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los antiepilépticos tengan un efecto antagonístico o una acción proconvulsionante que resulte perjudicial. Por ejemplo, las ausencias y las mioclonías son empeoradas por algunos inhibidores de los canales de sodio, como la carbamacepina, la oxcarbacepina y la fenitoína, y por algunos antiepilépticos que aumentan la concentración de GABA, como la gabapentina, la tiagabina y la vigabatrina, debido a que este GABA puede estimular receptores GABA_B que aumentan la hiperpolarización de las neuronas del tálamo.²⁸ Por ello, se recomienda evitar estos fármacos en las epilepsias generalizadas idiopáticas y se prefiere asociar antiepilépticos con mecanismos múltiples.

Además, algunas asociaciones aumentan la eficacia, pero también la toxicidad. Por ejemplo, los inhibidores de los canales de sodio (como fenitoína, carbamacepina y

lamotrigina) producen alteraciones neurológicas que son aditivas, y los fármacos gabérgicos (como benzodiazepinas y fenobarbital) producen efectos sedantes que también son aditivos. En estos casos, la toxicidad puede aumentar más que la eficacia o contrarrestar el beneficio de la mayor eficacia.

ASOCIACIONES FARMACODINÁMICAS BENEFICIOSAS Y PERJUDICIALES

Se han sugerido diversas interacciones farmacodinámicas de antiepilépticos:^{10,21,22,29}

- 1) Beneficiosas: mayor eficacia en crisis parciales de benzodiazepinas + fenobarbital + fenitoína, de carbamacepina + fenitoína + fenobarbital, de carbamacepina + valproato, de lamotrigina + valproato, de carbamacepina + vigabatrina y de valproato + vigabatrina; y mayor eficacia antiausencias de valproato + etosuximida, de valproato + clonazepam y de valproato + lamotrigina.
- 2) Perjudiciales: en general, la frecuencia de reacciones adversas es mayor cuando los antiepilépticos se utilizan en politerapia que en monoterapia. En concreto, la somnolencia es más frecuente cuando se asocian antiepilépticos sedantes, como el fenobarbital y la primidona, con benzodiazepinas, y la toxicidad neurológica es más frecuente al asociar fenitoína, lamotrigina o levetiracetam con carbamacepina y en ocasiones con oxcarbacepina. Otras posibles interacciones son el riesgo de *status* al asociar valproato con clonazepam, de exantemas y temblor al asociar valproato con lamotrigina, y de encefalopatía al asociar valproato con fenobarbital. También puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas idiosincráticas; por ejemplo, la hepatotoxicidad del valproato en niños menores de 2 años es menor en monoterapia que en asociación con inductores. Además, pueden producirse reacciones adversas diferentes; por ejemplo, se han descrito tres casos de corea en pacientes con fenitoína + lamotrigina, que desapareció al suprimir cualquiera de los dos.

Problemas del estudio de las interacciones farmacodinámicas

La interacción farmacodinámica puede ser aditiva (equivalente a la suma de los efectos de los dos fármacos en monoterapia), supraaditiva o sinérgica (mayor que la suma de los dos), infraaditiva o antagónica (menor que la suma de los dos) o indiferente, tanto para la eficacia antiepiléptica como para la neurotoxicidad.

A su vez, la interacción puede ser beneficiosa cuando la eficacia aumenta más que la toxicidad, neutra cuando aumentan tanto la eficacia como la toxicidad, y perjudicial si la eficacia aumenta menos que la toxicidad.

Los estudios sobre las interacciones farmacodinámicas de los antiepilépticos deben tener varios objetivos, que no siempre es posible conseguir:^{4,30}

- Demostrar que la interacción es sinérgica, aditiva, antagónica o indiferente. Se puede valorar con métodos isoblográficos, la fracción de la dosis eficaz o la influencia de una dosis baja de un antiepiléptico sobre la curva dosis-efecto de otro.
- Demostrar que la asociación de antiepilépticos es beneficiosa, neutra o perjudicial. Para ello debe analizarse simultáneamente el efecto sobre la eficacia y sobre la toxicidad, y demostrar que el aumento de la eficacia es mayor que el de la toxicidad, es decir, que el índice terapéutico de la asociación es mayor que los índices terapéuticos en monoterapia.
- Demostrar que el efecto observado no puede atribuirse a una interacción farmacocinética, valorando si existen interacciones farmacocinéticas que lo justifiquen. Para descartar las interacciones farmacocinéticas se pueden determinar las concentraciones séricas, o preferiblemente las concentraciones cerebrales, y expresar los resultados farmacodinámicos como curva concentración cerebral-efecto en lugar de como curva dosis-efecto.

Estudios clínicos

La mayor parte de los estudios clínicos sobre asociaciones de antiepilépticos presentan

problemas metodológicos que dificultan la interpretación de sus resultados. En la práctica clínica es muy difícil realizar estudios isoblográficos para asegurar que la interacción es supraaditiva, aditiva o infraaditiva, y no se pueden determinar las concentraciones cerebrales para descartar una interacción farmacocinética. En todo caso, lo importante en la clínica es demostrar que una asociación de dos antiepilépticos es beneficiosa, es decir, que aumenta la eficacia sin aumentar la toxicidad, o reduciéndola, respecto a ambos antiepilépticos en monoterapia, y que este efecto no es atribuible a un aumento de las concentraciones séricas que se hubiera podido conseguir incrementando la dosis. Por ello, aunque la variable principal sea la mejoría de la eficacia, debe demostrarse también que no hay un aumento de la toxicidad y que no hay un aumento de las concentraciones séricas que explique la mayor eficacia.^{4,6,30,31}

El ensayo ideal consistiría en administrar, de forma aleatorizada, a pacientes tratados con un antiepiléptico A que no interactúe con los antiepilépticos B y C a estudiar, el antiepiléptico B, el antiepiléptico C o la asociación B+C. También se consideran óptimos los ensayos en pacientes resistentes al tratamiento sucesivo con dos antiepilépticos en monoterapia a las máximas dosis toleradas (es decir, justo por debajo de la dosis que produce efectos adversos persistentes), en los que se prueba la asociación de ambos antiepilépticos.^{29,30}

Estudios en animales

Hay seis antiepilépticos de primera generación y once de segunda generación (Tablas II y III), por lo que el número de biterapias posibles es muy alto y puede seguir creciendo cuando se comercialicen los nuevos antiepilépticos en desarrollo. Los estudios en animales pueden dar una orientación sobre las asociaciones que deberían estudiarse en ensayos clínicos. En todo caso, en las revisiones de los estudios de asociaciones en animales y humanos puede verse que aunque los efectos de algunas asociaciones coinciden, por ejem-

plo el efecto beneficioso de la asociación de lamotrigina y valproato, en otros casos no es así.^{4,25,26,32} Debe tenerse en cuenta que los animales tienen características farmacocinéticas diferentes, que los modelos de convulsiones no siempre reflejan los efectos en las epilepsias humanas y que la mayor parte de los estudios en animales son agudos, mientras que los tratamientos en la epilepsia humana son crónicos, con la posibilidad de que se produzcan efectos inductores o inhibidores sobre enzimas y transportadores. Por ello, los datos obtenidos en animales deben analizarse con precaución y confirmarse en humanos.

MÉTODO ISOBOLOGRÁFICO

Para valorar las interacciones farmacodinámicas se pueden utilizar diferentes proce-

dimientos.³⁰ El método que mejor objetiva si una interacción es supraaditiva, aditiva o infraaditiva es el isobolográfico (Fig. 2).^{6,26,30,32} Este método puede aplicarse también para valorar un conjunto de datos individuales y la DE_{50} de las monoterapias y de la combinación, siempre que en las dosis crecientes de los dos fármacos se mantenga una proporción constante. El método isobolográfico se ha utilizado especialmente para valorar la eficacia, pero por sí mismo no valora el efecto sobre el índice terapéutico ni, por tanto, si la interacción es beneficiosa o perjudicial. Sería erróneo concluir que una asociación puede ser beneficiosa porque sea supraaditiva para la eficacia. Se debe estudiar por separado la interacción sobre la eficacia y sobre la toxicidad, considerando que la interacción es beneficiosa cuando es supraaditiva sobre la eficacia y

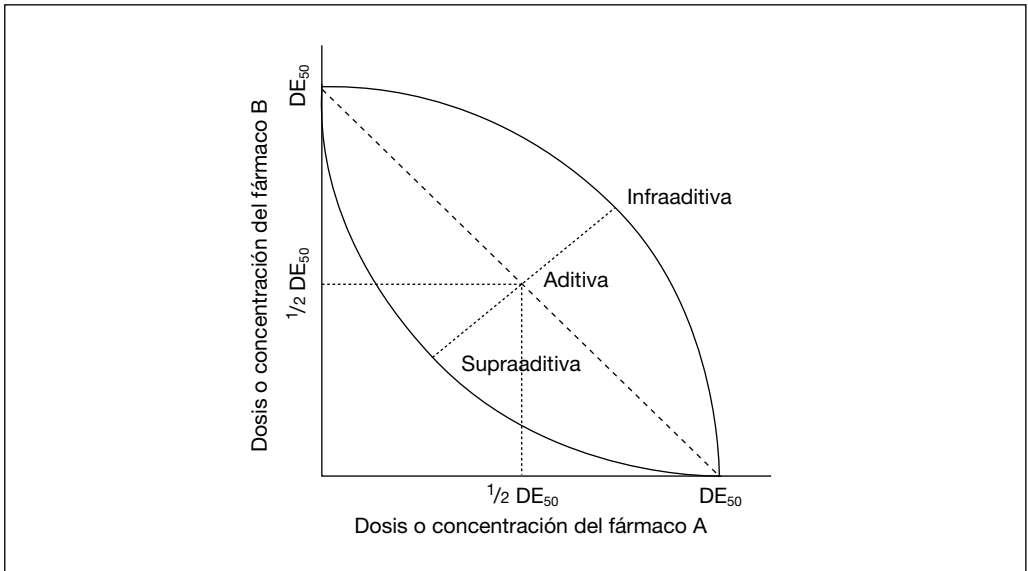


Figura 2. Método isobolográfico. Interacción aditiva: si se representa en abscisas la dosis del fármaco A que produce un determinado efecto (por ejemplo, la DE_{50} que produce la mitad del efecto máximo) y en ordenadas la dosis del fármaco B que produce ese mismo efecto y se unen con una línea, el efecto que producirán $1/2 DE_{50}$ de A + $1/2 DE_{50}$ de B (o $1/4$ de A + $3/4$ de B) quedará en dicha línea. Cuando la interacción es supraaditiva o sinérgica bastará una dosis total menor (por ejemplo, $1/4$ de la DE_{50} de A + $1/4$ de la DE_{50} de B) para producir el mismo efecto, por lo que la DE_{50} de la asociación A+B a una determinada proporción (por ejemplo de 1:1) quedará por debajo de la línea aditiva. Cuando la interacción es infraaditiva o antagónica se necesitará una dosis total mayor (por ejemplo, $3/4$ de la DE_{50} de A + $3/4$ de la DE_{50} de B) para conseguir el mismo efecto, por lo que la DE_{50} de la asociación A+B a una determinada proporción (por ejemplo de 1:1) quedará por encima de la línea aditiva.

aditiva o infraaditiva sobre la toxicidad. Por este procedimiento se ha demostrado en animales que son beneficiosas las asociaciones de lamotrigina + topiramato,³² de gabapentina + oxcarbacepina³³ y de levetiracetam + carbamacepina, oxcarbacepina o topiramato.³⁴

MÉTODO DE LA FRACCIÓN DE LA DOSIS EFICAZ 50

La fracción de la dosis eficaz 50 (FDE) es la suma del cociente de la dosis eficaz 50 del fármaco A en asociación ($DE_{50}(A+B)$) y en monoterapia ($DE_{50}A$) y del cociente de la dosis eficaz 50 del fármaco B en asociación ($DE_{50}(B+A)$) y en monoterapia ($DE_{50}B$):

$$FDE = \frac{DE_{50}(A+B)}{DE_{50}A} + \frac{DE_{50}(B+A)}{DE_{50}B}$$

En este método se considera que una FDE entre 0,7 y 1,3 es aditiva, una FDE menor de 0,7 es supraaditiva o sinérgica, y una FDE mayor de 1,3 es infraaditiva o antagónica.³⁵ Igual que en el método isoblográfico, la FDE no valora los efectos sobre el índice terapéutico. Para saber si una interacción es beneficiosa o perjudicial se debe estudiar la interacción sobre la eficacia y sobre la toxicidad, considerando que la interacción es beneficiosa cuando es supraaditiva sobre la eficacia y aditiva o infraaditiva sobre la toxicidad. De esta forma se ha concluido que pueden ser beneficiosas las asociaciones de valproato + etosuximida y de valproato + carbamacepina o fenitoína, porque la eficacia aumenta más que la toxicidad, y que no tiene ventaja la asociación de fenobarbital con valproato o carbamacepina porque la eficacia aumenta menos que la toxicidad. En la asociación de fenobarbital y fenitoína la eficacia aumenta aditivamente y la toxicidad infraaditivamente, pero el índice terapéutico de la fenitoína en monoterapia es mayor que el de la asociación.^{4,25}

INFLUENCIA DE UNA DOSIS BAJA SOBRE LA CURVA DOSIS-EFECTO

Un tercer procedimiento consiste en administrar el fármaco A en presencia de una dosis

baja (que no llega a producir ningún efecto) del fármaco B y comparar la DE_{50} del fármaco A en monoterapia y en asociación. Esto se puede hacer bidireccionalmente (influencia de A sobre B y de B sobre A), y tanto sobre la eficacia como sobre la toxicidad, para valorar la influencia de la interacción sobre el índice terapéutico.³⁰ De esta forma se ha descrito que son beneficiosas la asociación de felbamato con fenitoína, valproato, carbamacepina o fenobarbital,³ y la asociación de valproato + lamotrigina,³⁶ lamotrigina + felbamato,³⁷ valproato + felbamato³⁸ y valproato + vigabatrina.³⁹

La disminución de la DE_{50} en este modelo indicaría un efecto supraaditivo, ya que la suma de 0 y un número no debería ser mayor que ese número. Sin embargo, dado que la curva dosis-efecto es sigmoide, es posible que la suma de 10 mg/kg y 50 mg/kg produzca el efecto de 60 mg/kg incluso cuando 10 mg/kg no produzcan efecto. Por ello, es posible que el efecto sea meramente aditivo. Independientemente de que este modelo demuestre o no que un efecto es aditivo o supraaditivo, resulta especialmente útil desde el punto de vista clínico, porque permite valorar el efecto sobre el índice terapéutico y, por tanto, si una interacción puede ser beneficiosa o perjudicial.³⁰

VALORACIÓN DE LAS POSIBLES INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Para descartar las interacciones farmacocinéticas se pueden utilizar diferentes procedimientos. Como primera aproximación se pueden determinar las concentraciones séricas o cerebrales de los antiepilépticos implicados para ver si la asociación de un antiepiléptico modifica las concentraciones del otro. Si hay una interacción farmacocinética se pueden expresar los resultados como curvas de concentración cerebral-efecto en lugar de como curvas dosis-efecto. Por ejemplo, en un estudio isoblográfico de la interacción de la asociación fenitoína + fenobarbital se demostró un efecto supraaditivo, pero puesto que el fenobarbital aumentaba

las concentraciones cerebrales de la fenitoína, el estudio de las curvas de concentración cerebral-efecto en lugar del de las curvas dosis-efecto indicó que la interacción era solamente aditiva.³⁰

Un estudio de interacciones farmacodinámicas

Objetivo

Identificar en el ratón asociaciones de antiepilépticos con un perfil favorable, es decir, que mejoren la eficacia más que la toxicidad, como referencia inicial para el estudio de posibles asociaciones en ensayos clínicos.

Métodos

Se han estudiado las interacciones dos a dos de un antiepiléptico de primera generación de amplio espectro (valproato), dos antiepilépticos de segunda generación de amplio espectro (felbamato y lamotrigina) y dos antiepilépticos de segunda generación de espectro reducido (gabapentina y vigabatrina).

El estudio se realizó en ratones CD-1 (Charles-River), machos, adultos, de 20 a 28 gramos, estabulados al menos siete días antes de su utilización en condiciones ambientales de luz-oscuridad y una temperatura de 19 a 24 °C, con agua y comida *ad libitum*, en grupos de 25 ratones por caja.

En primer lugar se estudió, en grupos de al menos ocho ratones, la influencia de asociar una dosis baja e ineficaz de un antiepiléptico sobre el efecto anticonvulsionante de

dosis crecientes de un segundo antiepiléptico en tres modelos de convulsiones agudas (Tabla IV):

- 4-aminopiridina: bloqueante de los canales de potasio dependientes del voltaje que produce efectos similares a los del electrochoque máximo. El efecto sobre la extensión tónica de las patas posteriores refleja la eficacia frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- Pentilentetrazol: bloquea el canal de cloro del receptor GABA_A. El efecto sobre el *clonus* refleja el efecto antimioclónico.
- Picrotoxina: bloqueante del canal de cloro del receptor GABA_A. Se considera un modelo de convulsión antigabérgica.

En las asociaciones en que se observó un aumento significativo de la potencia anticonvulsionante respecto a la monoterapia se estudió, en grupos diferentes de ratones, la neurotoxicidad mediante el test del rotarod, expresada como la incapacidad de mantener el equilibrio durante un minuto en tres intentos en un rotarod de 3 cm a 6 rpm.

También se determinaron las concentraciones de los antiepilépticos en cerebro total (para descartar que las interacciones tuvieran un origen farmacocinético) y las concentraciones de GABA y glutámico en cerebro total (para analizar su relación con los efectos anticonvulsionantes). Las concentraciones de los antiepilépticos en cerebro total se determinaron mediante inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (valproato) o mediante cromatografía líquida (felbamato, lamotrigina y vigabatrina). Las concentraciones de GABA

TABLA IV. Características de los modelos de convulsiones agudas utilizados.

Modelo	DE ₉₇ (mg/kg)	Vía de administración	Parámetro convulsivo	Periodo de observación
4-aminopiridina	14	s.c.	Extensión tónica de miembros posteriores	30 min
Pentilentetrazol	110	s.c.	Clonus de 5 segundos	30 min
Picrotoxina	4,5	s.c.	Clonus de 5 segundos	60 min

TABLA V. Características de los antiepilépticos utilizados.

<i>Antiepiléptico</i>	<i>Vía de administración</i>	<i>Dosis anticonvulsionante (mg/kg)</i>	<i>Dosis neurotóxica (mg/kg)</i>	<i>Tiempo de máximo efecto</i>
Felbamato	p.o.	12,5 a 600	160 a 2000	120 min
Gabapentina	p.o./i.p.	50 a 1000	500 a 1000	90 min
Lamotrigina	p.o.	1,5 a 65	20 a 80	60 min
Valproato	i.p.	75 a 450	225 a 600	20 min
Vigabatrina	i.p.	50 a 2000	1000 a 3000	240 min

y glutámico en cerebro total se determinaron mediante cromatografía líquida.

El estudio de la eficacia anticonvulsionante, de la neurotoxicidad y de las concentraciones cerebrales se hizo de 9 a 14 horas y en el tiempo de máximo efecto de cada antiepiléptico. La vía, el intervalo de dosis anticonvulsionantes y neurotóxicas, y el tiempo de máximo efecto, se indican en la Tabla V.

La administración del convulsionante se hizo por vía subcutánea y la de los antiepilépticos por vía oral o intraperitoneal, todos en volúmenes de aproximadamente 0,01 ml por gramo de peso.

La DE_{50} , la DT_{50} , la potencia relativa (DE_{50} en monoterapia/ DE_{50} en asociación) y su significación se calcularon mediante el método de Litchfield-Wilcoxon. Tras calcular el índice terapéutico (DT_{50}/DE_{50}) y el cociente terapéutico (índice terapéutico en asociación/índice terapéutico en monoterapia) se consideraron beneficiosas las asociaciones cuyo cociente terapéutico fue mayor de uno y perjudiciales aquellas en que este cociente fue menor de uno.

Resultados

En la Tabla VI se indican los efectos de cada antiepiléptico en monoterapia en los diferentes modelos de convulsiones y en el rotarod. En los casos en que se observó un efecto sigmoide completo se indica la DE_{50} o la DT_{50} . En los casos en que se observó un efecto parcial se indica el efecto máximo parcial. Los modelos seleccionados fueron más adecuados para valorar los efectos del valproato, el felbamato y la lamotrigina que los de la gabapentina y la vigabatrina.

En la Tabla VII se indican la DE_{50} y la DT_{50} del felbamato, la lamotrigina y el valproato en monoterapia y en asociación con una dosis baja de los otros antiepilépticos, así como su significación. También se indican los cambios producidos en las concentraciones cerebrales del antiepiléptico, del GABA y del glutámico expresadas como intervalo de cambio observado para las tres dosis estudiadas y su significación. En la Fig. 3 puede verse como ejemplo la

TABLA VI. Efectos de cada antiepiléptico en monoterapia en cada modelo.

	DE_{50} (mg/kg)			DT_{50} (mg/kg) Rotarod
	<i>4-aminopiridina</i>	<i>Pentilentetrazol</i>	<i>Picrotoxina</i>	
Felbamato	96	73	Parcial (30%)	1150
Gabapentina	Parcial (20%)	Parcial (42%)	288	Sin efecto
Lamotrigina	12	Sin efecto	—	54
Valproato	340	207	283	395
Vigabatrina	No	Parcial (29%)	Parcial (60%)	1670

influencia de una dosis baja de lamotrigina sobre los efectos y las concentraciones cerebrales del valproato. En la Tabla VIII se presentan como ejemplo las DE_{50} y las DT_{50} , las potencias relativas y su significación, los índices terapéuticos y los cocientes terapéuticos, de la asociación

de una dosis baja de lamotrigina con dosis crecientes de valproato y de una dosis baja de valproato con dosis crecientes de lamotrigina.

En la Tabla IX se muestran las asociaciones beneficiosas y perjudiciales observadas, especificando el índice terapéutico en monoterapia

TABLA VII. Influencia de la asociación de una dosis baja de otros antiepilépticos sobre la dosis eficaz 50 (4-aminopiridina, pentilentetrazol o picrotoxina) o la dosis tóxica 50 (rotarod) de cada antiepiléptico.

<i>Felbamato</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>+ Gabapentina</i>	<i>+ Lamotrigina</i>	<i>+ Vigabatrina</i>	<i>+ Valproato</i>
4-aminopiridina	96	64	53 ^a	118	50 ^a
Pentilentetrazol	100	29	91	—	67
Rotarod	1150	538	908	—	348 ^a
Concentración cerebral	—	-16 ^a a +17%	-37 ^a a -10%	—	-15 ^a a +6%
Concentración de GABA	—	-4 a +3%	-2 a +34% ^b	—	+19 ^b a +65% ^b
Concentración de glutámico	—	-8 ^a a +1%	-3 a +25% ^b	—	-4 a +26% ^b
<i>Lamotrigina</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>+ Felbamato</i>	<i>+ Gabapentina</i>	<i>+ Vigabatrina</i>	<i>+ Valproato</i>
4-aminopiridina	12,3	2,8 ^a	—	13,9	6,3 ^a
Rotarod	54,1	44,3	—	—	43,7
Concentración cerebral	—	-12 a +6%	—	-35 ^b a -29% ^b	+7 a +35% ^b
Concentración de GABA	—	-33 ^b a +51% ^b	—	+223 ^b a +365% ^b	-8 a +76% ^b
Concentración de glutámico	—	-9 ^b a +23% ^b	—	-22 ^b a -15%	+2 a +14% ^b
<i>Valproato</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>+ Felbamato</i>	<i>+ Gabapentina</i>	<i>+ Lamotrigina</i>	<i>+ Vigabatrina</i>
4-aminopiridina	350	218 ^a	—	174 ^a	—
Pentilentetrazol	205	211	—	110 ^a	126 ^a
Picrotoxina	282	—	—	—	262
Rotarod	395	357	—	416	423
Concentración cerebral	—	-4 a +2%	—	-11 a +5%	-11 a +2%
Concentración de GABA	—	-8 ^b a +34% ^b	—	+21 ^b a +39% ^b	+48 ^b a +72% ^b
Concentración de glutámico	—	-7 ^b a +12%	—	-5 a +7%	-13 ^b a +2%

^aCambio de la DE_{50} estadísticamente significativo por el método de Litchfield y Wilcoxon.

^bCambios en la concentración cerebral estadísticamente significativos.

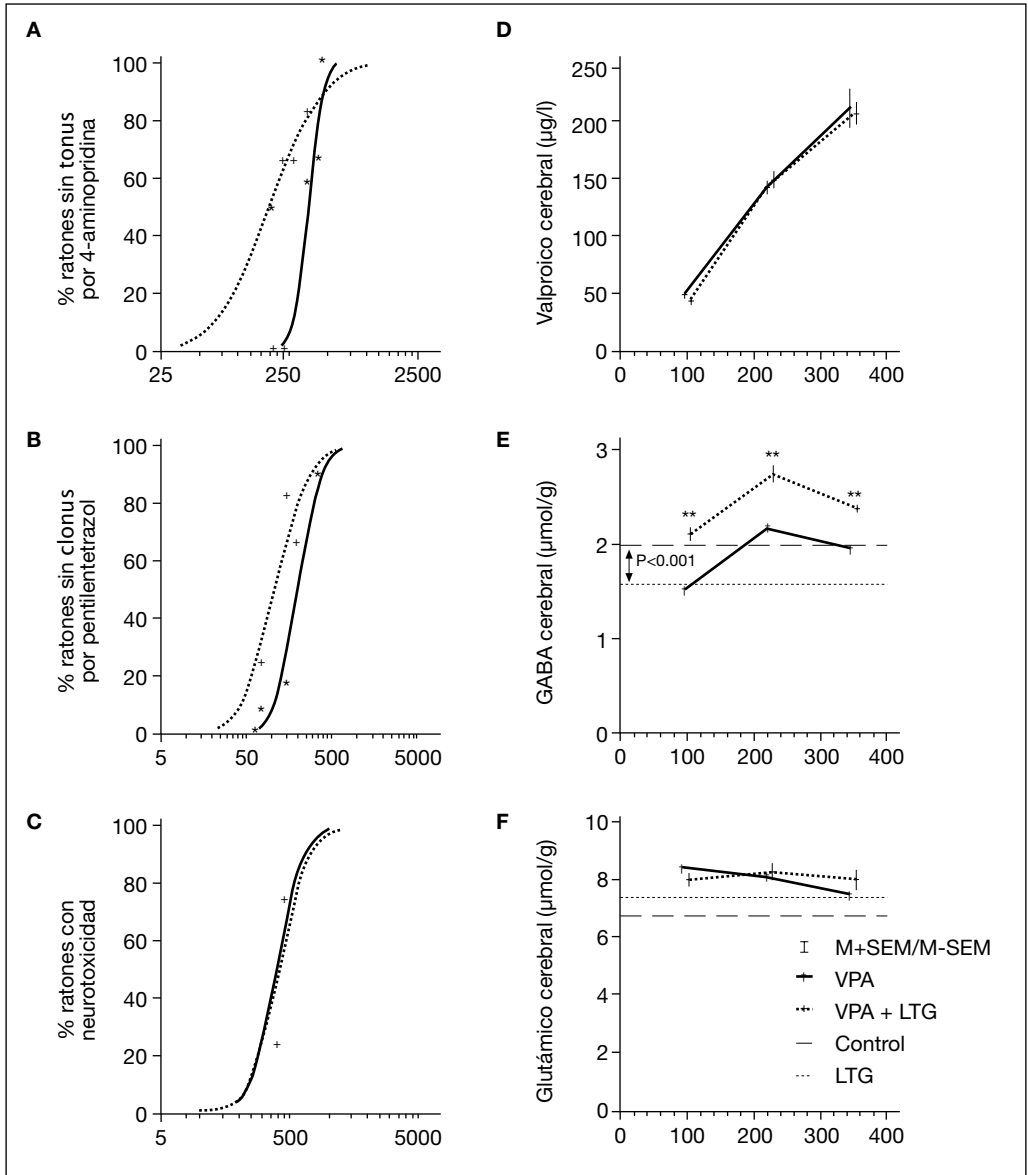


Figura 3. A la izquierda: curvas dosis-efecto del ácido valproico en el tonus por 4-aminopiridina (A) y en el clonus por pentilentetrazol (B), y curva dosis-neurotoxicidad en el rotarod (C) tras dosis únicas crecientes de valproato en monoterapia (VPA en trazo continuo) y en asociación con una dosis baja de lamotrigina (LTG) de 5 mg/kg en el modelo de la 4-aminopiridina, y de 1,5 mg/kg en el modelo del pentilentetrazol (VPA + LTG en trazo discontinuo). A la derecha: influencia de asociar 5 mg/kg de lamotrigina a dosis únicas crecientes de valproato sobre la concentración de valproico (D), de GABA (E) y de glutámico (F) en cerebro total. Los efectos se estudiaron en ratones CD1 en el tiempo de máximo efecto (a los 20 minutos de la administración intraperitoneal del valproato). ** $p < 0.01$ frente a la misma dosis en monoterapia. Los datos son la media \pm el error estándar de la media. p : significación entre el control y la dosis baja de lamotrigina.³⁶

y en asociación, el cociente terapéutico y el efecto sobre las concentraciones cerebrales del antiepiléptico. Se identificaron nueve asociaciones beneficiosas (cinco en el modelo de la 4-aminopiridina, tres en el del pentilentetrazol y una en el de la picrotoxina) y cinco perjudiciales (dos en el modelo de la 4-aminopiridina y tres en el del pentilentetrazol). La mayor parte de las asociaciones beneficiosas se observaron con el valproato, seguido de la lamotrigina y el felbamato.

Ninguna de las asociaciones beneficiosas se explicó por interacciones farmacocinéticas. La gabapentina, la lamotrigina y el valproato redujeron las concentraciones cerebrales del felbamato, y la vigabatrina redujo las de la lamotrigina, lo que refuerza la naturaleza farmacodinámica de las interacciones. El felbamato y el valproato aumentaron puntualmente las concentraciones cerebrales de lamotrigina, por lo que no puede descartarse que parte del aumento en los efectos de la lamotrigina se haya debido a un aumento de sus concentraciones cerebrales (Tabla VII).

Respecto a los cambios neuroquímicos, se observó un aumento del GABA cerebral al añadir valproato al felbamato, al añadir vigabatrina a la lamotrigina y al añadir lamotrigina y vigabatrina al valproato, lo que podría explicar al menos en parte la potenciación del efecto anticonvulsionante. En algunos casos se vio una disminución de las concentraciones de glutámico, pero no fueron consistentes (Tabla VII).

Conclusiones

- Ha sido más frecuente que aumenten los efectos anticonvulsionantes que los neurotóxicos, por lo que también ha sido más frecuente observar asociaciones potencialmente beneficiosas que perjudiciales.
- Nuestro estudio ha identificado nueve asociaciones de antiepilépticos en las cuales una dosis baja de un antiepiléptico aumenta el índice terapéutico de otro, cinco en el modelo de la 4-aminopiridina, tres en el modelo del pentilentetrazol y una en el modelo de la picrotoxina.

TABLA VIII. Influencia de una dosis baja de lamotrigina sobre los efectos anticonvulsionantes y neurotóxicos de dosis únicas crecientes de valproato, y viceversa, en ratones CD1.³⁶

Grupos	DE ₅₀ (mg/kg)		DT ₅₀ (mg/kg) Rotarod	IT (DT ₅₀ /DE ₅₀)	
	4-AP	PTZ		4-AP	PTZ
<i>A) Influencia de una dosis baja de lamotrigina sobre dosis crecientes de valproico</i>					
VPA	350 (318-384)	205 (171-244)	395 (329-474)	1,1	1,9
VPA + LTG	174 (128-237)	110 (78-154)	416 (329-525)	2,4	3,8
PR [VPA/(VPA+LTG)]	2,0 (1,5-2,8) ^a	1,9 (1,3-2,7) ^a	1,0 (0,7-1,3)		
CT [(VPA+LTG)/VPA]				2,2	2,0
<i>B) Influencia de una dosis baja de valproico sobre dosis crecientes de lamotrigina</i>					
LTG	12 (10-16)	—	54 (43-68)	4,4	—
LTG + VPA	6 (4-9)	—	44 (40-48)	7,3	—
PR [LTG/(LTG+VPA)]	2,1 (1,3-3,4) ^a		1,2 (1,0-1,6)		
CT [(LTG+VPA)/LTG]				1,7	—

4-AP: 4-aminopiridina; CT: cociente terapéutico o cociente del índice terapéutico en asociación dividido por el índice terapéutico en monoterapia; LTG: lamotrigina; IT: índice terapéutico; PR: potencia relativa; PTZ: pentilentetrazol; VPA: valproato. Los datos son la mediana y el intervalo de confianza del 95%.
^ap <0.05 por el método de Litchfield y Wilcoxon.

TABLA IX. Efectos de las asociaciones de antiepilépticos sobre el índice terapéutico y las concentraciones cerebrales.

<i>Antiepiléptico</i>		<i>Índice terapéutico en monoterapia</i>	<i>Índice terapéutico en asociación</i>	<i>Cociente terapéutico (asociación/monoterapia)</i>	<i>Concentraciones cerebrales del antiepiléptico a dosis crecientes</i>
<i>A dosis crecientes</i>	<i>A dosis baja</i>				
1) ASOCIACIONES EN LAS QUE AUMENTA EL ÍNDICE TERAPÉUTICO					
<i>a) En el modelo de la 4-aminopiridina:</i>					
Felbamato + Lamotrigina ^b		12,0	17,1	1,4	D
Lamotrigina + Felbamato ^b		4,4	15,7	3,6	SCS
Lamotrigina + Valproato ^a		4,4	7,3	1,7	A?
Valproato + Felbamato ^c		1,1	1,6	1,5	SCS
Valproato + Lamotrigina ^a		1,1	2,4	2,2	SCS
<i>b) En el modelo del pentilentetrazol:</i>					
Felbamato + Gabapentina		11,5	18,4	1,6	D?
Valproato + Lamotrigina ^a		1,9	3,8	2,0	SCS
Valproato + Vigabatrina ^d		1,9	3,2	1,7	SCS
<i>c) En el modelo de la picrotoxina:</i>					
Valproato + Vigabatrina ^d		1,4	1,6	1,1	SCS
2) ASOCIACIONES EN LAS QUE DISMINUYE EL ÍNDICE TERAPÉUTICO					
<i>a) En el modelo de la 4-aminopiridina:</i>					
Felbamato + Gabapentina		12,0	8,3	0,69	D?
Felbamato + Valproato ^c		12,0	7,0	0,81	D?
<i>b) En el modelo del pentilentetrazol:</i>					
Felbamato + Lamotrigina ^b		11,5	10,0	0,87	D
Felbamato + Valproato ^c		11,5	5,2	0,45	D?
Valproato + Felbamato ^c		1,9	1,7	0,89	SCS
A: aumenta; D: disminuye; SCS: sin cambios significativos; ? cambios significativos a unas concentraciones pero no a otras (ver Tabla VII). ^a Ref. 36. ^b Ref. 37. ^c Ref.38. ^d Ref.39.					

– Las asociaciones beneficiosas se observaron más con los antiepilépticos de amplio espectro (valproato, lamotrigina y felbamato) que con los de espectro reducido (gabapentina y vigabatrina).

Nuestros resultados sugieren que los antiepilépticos de amplio espectro, como el valproato y la lamotrigina (y el felbamato si se desarrollan derivados sin toxicidad), pueden

ser más adecuados para utilizar en asociación que los de espectro reducido, y que el modelo de la 4-aminopiridina parece adecuado para detectar asociaciones beneficiosas.

Agradecimientos

Los autores agradecen la beca concedida por la Fundación Marcelino Botín y las ayudas de in-

vestigación concedidas por la Dirección General de Enseñanza Superior (PM96-0037), la Fundación Pública Marqués de Valdecilla y la Comisión Mixta Universidad de Cantabria-Caja Cantabria, que hicieron posible la realización de este estudio de investigación que fue la Tesis Doctoral del Dr. Antonio Cuadrado, así como la colaboración de Dña. Águeda García, D. José M^o Sánchez, D. José Ramón Gaute, Dra. Isabel de las Cuevas, Dra. Elsa Valdizán, Dr. Jesús Bravo, Dr. Gaspar Amat y Dr. Javier Adín, en diversas fases del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Sander JW. The problem of the drug-resistant epilepsies. *Novartis Found Symp.* 2002;243:4-12.
- Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia.* 2002;43:437-44.
- Engel J, Schwartzkroin PA. What should be modeled? En: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, editores. *Models of seizures and epilepsy.* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 1-14.
- Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Conceptos y fundamentos. *Rev Neurol (Barc).* 2007;45:95-109.
- Mattson RH. Combination therapy with anti-epileptic drugs: potential advantages and problems. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 16-25.
- Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs.* 2006;66:1817-29.
- Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, Cuadrado A, De las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. *Current Pharmaceutical Design.* 2005;11:1975-2003.
- Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2006;43(Suppl 1): S17-41.
- Sutula T, Pitkanen A. Do seizures damage the brain? *Progress in brain research*, vol. 135. Amsterdam: Elsevier; 2002.
- Majkowski J. Selection of drug combinations in clinical practice: current and future perspectives. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 111-38.
- Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain.* 2006;129:18-35.
- Engel J, Dichter MA, Schwartzkroin PA. Basic mechanisms of human epilepsy. En: Engel J, Pedley TA, editores. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 495-507.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* 2001;42:796-803.
- Lehnertz K, Litt B. The first international collaborative workshop on seizure prediction. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:493-505.
- White SH. Antiepileptic drug discovery. En: Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE, editores. *The treatment of epilepsy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2004. p. 89-95.
- White HS, Smith-Yockman M, Srivastava A, Wilcox KS. Therapeutic assays for the identification and characterization of antiepileptic and antiepileptogenic drugs. En: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, editores. *Models of seizures and epilepsy.* Elsevier: Amsterdam; 2006. p. 539-49.
- Loscher W. Animal models of drug-refractory epilepsy. En: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, editores. *Models of seizures and epilepsy.* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 551-67.
- Loscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs: a comparison of the pharmacology of kindling and post status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002;50:105-23.
- Parent JM, Coulter DA, Bertram EH. The effects of seizures on the brain. En: Engel J, Pedley TA, editores. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 481-94.
- Fischer JH. Drug interactions with antiepileptic agents. *CNS News.* 2004;6:85-95.
- Rambeck B, May TW. Interactions between antiepileptic drugs. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 111-38.

22. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Rev Neurol (Barc)*. 2007;45:163-73.
23. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Neuroscience*. 2004;5:553-64.
24. Loscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: innovative strategies. *Epilepsy Res*. 2006;69:183-272.
25. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*. 2000;41:1364-74.
26. Czuczwar SJ. Experimental studies of pharmacodynamic interactions. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 208-26.
27. Jonker DM, Voskuyl RA, Danhof M. Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments? *Epilepsia*. 2007;48:413-34.
28. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005;33:227-34.
29. Pollard JR, French J. Clinical studies of pharmacodynamic interactions. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 228-40.
30. Bourgeois BFD. Methods for assessing pharmacodynamic interactions. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 193-207.
31. Bourgeois BFD. Pharmacodynamic principles and mechanisms of drug interactions. En: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, editores. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 181-92.
32. Czuczwar SJ, Borowicz KK. Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence. *Epilepsy Res*. 2002;52:15-23.
33. Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Isobolographic characterisation of interactions among selected newer antiepileptic drugs in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2005;372:41-54.
34. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Ratnaraj N, Patsalos PN, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis. *Epilepsia*. 2006;47:10-20.
35. Bourgeois BFD, Wad N. Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity. *Epilepsia*. 1988;29:482-7.
36. Cuadrado A, De las Cuevas I, Valdizán EM, Armijo JA. Synergistic interaction between valproate and lamotrigine against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylenetetrazole in mice. *Eur J Pharmacol*. 2002;453:43-52.
37. Cuadrado A, Bravo J, Armijo JA. Synergistic interaction between felbamate and lamotrigine against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylenetetrazole in mice. *Eur J Pharmacol*. 2003;465:43-52.
38. Cuadrado A, Amat G, Armijo JA. Is the interaction between felbamate and valproate against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylenetetrazole in mice beneficial? *Pharmacol Res*. 2003;48:183-92.
39. Cuadrado A, Armijo JA. Beneficial interaction between vigabatrin and valproate against seizures induced by pentylenetetrazole in mice. *Pharmacol Res*. 2005;51:489-96.

DISCUSIÓN

J. SALLÉS: ¿No os interesaría determinar las concentraciones cerebrales en una región específica?

J.A. ARMILIO: Lo hemos realizado en cerebro total. Aunque no es un método aceptado des-

de el punto de vista de los neurotransmisores, sí lo es para medir las concentraciones cerebrales de los antiepilepticos. Nos permite realizar un cribado inicial que nos da una primera orientación, pero luego es necesario realizar un análisis más específico.

F. PÉREZ-VIZCAÍNO: ¿En qué se diferencian los dos posibles métodos del análisis isobolográfico?

J.A. ARMIJO: En el primero se puede utilizar cualquier proporción de dosis de los dos fármacos; en el otro, la DE_{50} de la asociación de fármacos se tiene que establecer manteniendo la misma proporción, por ejemplo la que haya entre las DE_{50} de los dos fármacos, para toda la curva dosis-efecto.

C. GOICOECHEA: ¿Podríamos pensar que estas asociaciones también podrían ser beneficiosas en modelos de dolor crónico?

J.A. ARMIJO: No puedo asegurar que sea trasladable al dolor. Si os fijáis, ni los modelos ni las asociaciones están demasiado relacionados con el mecanismo de acción. Mi conclusión no ha sido que los antiepilépticos con múltiples mecanismos de acción puedan ser más útiles para utilizarlos en asociaciones, sino más bien los de amplio espectro antiepiléptico. Estamos entremezclando dos conceptos diferentes: la posibilidad de beneficio en función de mecanismos de acción complementarios y las asociaciones de fármacos que consiguen un beneficio mediante diferentes mecanismos.

F. BOSCH: Si la única asociación beneficiosa que se repite en los diferentes modelos es la de valproato-lamotrigina, ¿a qué crees que podría deberse esta clara dependencia de los resultados en función del modelo experimental empleado?

J.A. ARMIJO: Está claro que los tres modelos no son perfectos para todos los antiepilépticos. De hecho, hemos visto que hay algunos fármacos que tienen un efecto parcial. Aun así, es interesante ver que los fármacos que a dosis bajas aumentan los efectos de otros fármacos como el felbamato, la lamotrigina y el valproato, frecuentemente son de amplio espectro. Incluso hemos observado asociaciones beneficiosas, como la de la vigabatrina, que aumenta el efecto del valproato, sin que ésta ejerza ningún efecto sobre el modelo del pentilentetrazol.

A. BADÍA: ¿A qué te refieres con dosis tóxica 50? ¿Tiene alguna relación con la interpretación que haríamos de forma similar a dosis letal 50?

J.A. ARMIJO: No, se refiere a la dosis neurotóxica 50 expresada por la incapacidad de los ratones de mantener el equilibrio durante un minuto en un rotarod.

A. BADÍA: En las curvas dosis-respuesta que nos has mostrado (Fig. 3) se observa una falta de paralelismo que quizá podría deberse a diferencias en el mecanismo de acción.

J.A. ARMIJO: Sí, aunque creo que tiene más relevancia desde un punto de vista clínico que desde el mecanismo de acción. A un paciente se le administra un antiepiléptico y, cuando llega a la dosis máxima, se le asocia otro a una dosis baja para que sea bien tolerado. Es decir, es preferible una interacción beneficiosa con una dosis baja del segundo fármaco, aunque a dosis altas también fuera beneficioso.