

# Politerapia racional en epilepsia.

## II. Aspectos clínicos y farmacológicos

J.A. Armijo<sup>a</sup>, J.L. Herranz<sup>b</sup>

### POLITERAPIA RACIONAL EN EPILEPSIA. II. ASPECTOS CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS

**Resumen.** Introducción. Se ha indicado la necesidad de optimizar los criterios de selección de los antiepilépticos que pueden asociarse para el tratamiento de una situación o de un paciente determinados porque la politerapia presenta un nivel bajo de evidencia, según se desprende del análisis de los estudios publicados, y se reconoce la conveniencia de iniciar un tratamiento con monoterapia (aunque un 30% de los pacientes no responde y en ellos se suele recurrir a la politerapia) pero se plantea la conveniencia de iniciarlo con biterapia en las epilepsias que habitualmente son resistentes. Desarrollo. Este artículo comprende tres partes. Esta segunda parte revisa los fundamentos de la asociación racional de antiepilépticos. Conclusión. Para que la asociación de antiepilépticos signifique aumentar la eficacia sin por ello aumentar la toxicidad, las bases teóricas de la politerapia racional consideran el mecanismo de acción de cada antiepiléptico, su espectro, la tolerabilidad, y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas; el número de tomas es otro factor a considerar. Aunque es todavía prematuro asociar dos antiepilépticos basados en su mecanismo de acción, estos fundamentos teóricos sugieren asociar un inhibidor de canales de sodio con un gabérgico o un antiepiléptico con mecanismos múltiples y evitar la asociación de antiepilépticos con toxicidad aditiva (sedantes y neurológicas) o con alto potencial de interacciones. La valoración de eficacia, tolerabilidad, interacciones y número de tomas sugiere el siguiente orden, de más a menos adecuados para la politerapia: levetiracetam/pregabalina > gabapentina > lamotrigina > oxcarbacepina/topiramato/zonisamida > tiagabina > ácido valproico > carbamacepina > fenitoína > fenobarbital/primidona > benzodiazepinas. [REV NEUROL 2007; 45: 163-73]

**Palabras clave.** Epilepsia. Fármacos antiepilépticos. Politerapia.

### BASES DE LA POLITERAPIA RACIONAL

Las bases teóricas de la politerapia racional pueden considerarse: el mecanismo de acción, el espectro FAE, la tolerabilidad y las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

#### *Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos (FAE)*

##### *Etiopatogenia de las epilepsias*

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 influyen en la estructura y función de las neuronas; o c) alteraciones en la migración neuronal [1]. En las epilepsias adquiridas hay una lesión originada por traumatismos, infecciones, alteraciones cerebrovasculares, tumores o enfermedades degenerativas [2] que, por sí sola o favorecida por un sustrato genético, provoca cambios en las neuronas del foco que aumentan su excitabilidad, lo que hace que descarguen de una forma paroxística e hipsíncrona. Esta transformación de una área de neuronas normales en un foco con neuronas hiperexcitables se llama epileptogénesis [3-5]. En algunos tipos de epilepsia se desarrollan mecanismos de resistencia que hacen que la epilepsia ocurra primariamente o se vuelva resistente al tratamiento farmacológico [6-8].

Aceptado tras revisión externa: 25.05.07.

<sup>a</sup> Farmacología Clínica. Universidad de Cantabria. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. <sup>b</sup> Pediatría. Universidad de Cantabria. Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España.

Correspondencia: Dr. Juan A. Armijo. Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. E-39008 Santander. Fax: +34 942 347 411. E-mail: facasj@humv.es

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

#### *Principales mecanismos de acción*

En la actualidad se considera que los principales mecanismos de acción de los FAE son la inhibición de los canales de sodio y de los canales de calcio T del tálamo, la facilitación del tono GABA<sub>A</sub> y la inhibición del tono glutamatérgico pero también se han descrito otros mecanismos, como la activación de canales de potasio, la inhibición de receptores GABA<sub>B</sub> o la inhibición de receptores AMPA/KA. Más recientemente se ha descrito que algunos FAE desarrollados en función de su mecanismo de acción –como la gabapentina (GBP) o la pregabalina (PGB)– o de forma empírica –levetiracetam (LEV)– 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. Sólo unos pocos FAE, como etosuximida (ESM), LEV, tiagabina (TGB) o vigabatrina (VGB), parecen actuar por un único mecanismo. La mayor parte de los FAE actúa por múltiples mecanismos (Tabla I y Figura) [1,9-15].

#### *Relación entre el mecanismo de acción y la eficacia*

La relación directa entre los mecanismos de acción y la eficacia en diferentes tipos de crisis está todavía mal definida. La inhibición de canales de sodio se corresponde con una buena eficacia frente a convulsiones tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales, y la inhibición del canal T de calcio en el tálamo con la eficacia frente a ausencias. La correspondencia entre facilitación gabérgica o inhibición glutamérgica y eficacia clínica es menos clara; de hecho, el espectro de algunos fármacos gabérgicos, como VGB y TGB, es parecido al de los fármacos inhibidores de los canales de sodio, como fenitoína (PHT) y carbamacepina (CBZ), mientras que las benzodiazepinas (BZD) tienen un espectro mayor. El amplio espectro de algunos fármacos como el ácido valproico (VPA), la lamotrigina (LTG) y el topira-

**Tabla I.** Mecanismo de acción de los FAE (modificado de [1,9-15]).

	Primera generación						Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Inhibición de canales de sodio	+ <sup>a</sup>	++	±?	+ <sup>a</sup>	++	+?	±?		++	++			+		+
Inhibición de canales de calcio L		+												+	
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	+ <sup>a</sup>			+ <sup>a</sup>	+?		++	±?	+	+	++				+
Inhibición de canales de calcio T talámicos			++			±?									++
Activación de canales de potasio		±?	±?							+			+		
Inhibición de corrientes I <sub>h</sub>							+		+						
Facilitación gabérgica															
Aumento de la síntesis						+	+								
Aumento de la liberación						+ <sup>a</sup>	+								+?
Inhibición de la recaptación							+					++		+	
Inhibición de la GABA-transaminasa						+	+								++
Agonismo receptor GABA <sub>A</sub>	++			++	+?			±					+		
Agonismo receptor GABA <sub>B</sub>						+								+?	
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														±	±

<sup>a</sup> En altas concentraciones. ++: efecto principal; +: efecto secundario; ±: efecto ligero; ?: efecto dudoso; BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.

mato (TPM) puede explicarse porque actúan por múltiples mecanismos (Tabla I).

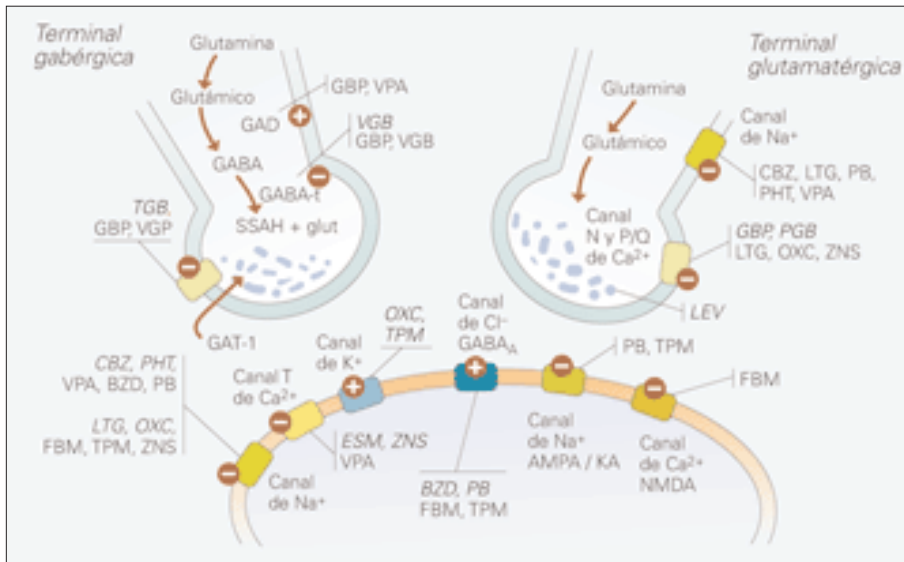
#### *Posible asociación de mecanismos beneficiosos*

De una forma muy genérica (y probablemente por analogía con otras asociaciones beneficiosas, como las de los antibióticos o los antihipertensivos) se ha sugerido que para aumentar la eficacia del tratamiento con FAE se deberían asociar dos FAE con mecanismos de acción diferentes [16-18]. Algunos indicios sugieren que se puede conseguir un beneficio mayor con la asociación de un inhibidor de canales de sodio –como CBZ, PHT, LTG u oxcarbacepina (OXC)– con un fármaco gabérgico –como fenobarbital (PB), TGB o VGB– o con FAE con múltiples mecanismos de acción –como TPM o VPA–, que con la asociación de dos inhibidores de canales de sodio.

En una revisión reciente de 107 estudios de epilepsia en animales, que incluían 536 interacciones, las asociaciones con las que se vieron efectos sinérgicos en más experimentos fueron: múltiples mecanismos + múltiples mecanismos > gabérgico + gabérgico > inhibidor de canales de sodio + gabérgico > inhibi-

dor de canales de sodio + múltiples mecanismos. No se observó que la asociación de mecanismos específicos fuera más eficaz que la de múltiples mecanismos. Las interacciones con más probabilidad de producir un efecto sinérgico en este estudio fueron las asociaciones con antagonistas de los receptores NMDA y de los receptores AMPA/KA. Dado que los FAE que actúan por estos mecanismos suelen ser mal tolerados y, por tanto, es probable que se usen en asociación en casos resistentes, este efecto sinérgico de los antagonistas glutamatérgicos puede ser importante [19-21].

En humanos se han descrito resultados similares. En una revisión de 39 estudios clínicos sobre asociaciones de FAE, se concluyó que la asociación de un inhibidor de canales de sodio, como CBZ, PHT, LTG u OXC, con un fármaco gabérgico, como PB, TGB o VGB, parece más útil que la asociación de dos fármacos gabérgicos, y ésta más eficaz que la de dos inhibidores de canales de sodio. Sin embargo, hay pacientes concretos que mejoran con la asociación de CBZ + PHT, e incluso con la asociación de CBZ + OXC [22]. También se concluyó que la asociación de un inhibidor de canales de sodio con fármacos con múltiples mecanismos de acción, como TPM o VPA, era más eficaz



**Figura.** Principales mecanismos de acción de los FAE: inhibición de canales de sodio, inhibición de canales de calcio, activación de canales de potasio, facilitación gabérgica e inhibición glutamatérgica. CBZ: carbamazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PB, TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.

que otras asociaciones [20]. En el mismo estudio se sugirió que la asociación de un inhibidor de canales de sodio con un FAE que aumente el tono gabérgico podría ser beneficiosa en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y crisis parciales.

También puede resultar útil asociar dos fármacos que aumenten el tono gabérgico por diferentes mecanismos [20,23,24], o dos fármacos que reduzcan el tono glutamatérgico por diferentes mecanismos (por ejemplo, por antagonismo del receptor AMPA/Ka y del receptor NMDA). Por el contrario, no parece buena opción asociar dos inhibidores de canales de sodio. Por ejemplo, no parece adecuado asociar CBZ con PHT, y parece mejor opción asociar LTG con VPA que con CBZ o PHT [20]. Se podría argumentar que el VPA también inhibe canales de sodio, pero es discutible si este efecto del VPA contribuye a su eficacia clínica [25]. No se dispone todavía de datos sobre las posibles ventajas o inconvenientes de la asociación con FAE que actúan por mecanismos diferentes, como el LEV [22].

Los FAE pueden clasificarse también en fármacos que elevan el umbral convulsivo (los que son eficaces frente al pentilentetrazol) y fármacos que evitan la propagación de las descargas (los que son eficaces frente al *electroshock* máximo), pero no hay datos que indiquen si es conveniente asociar dos FAE que aumenten el umbral convulsivo, dos FAE que aumenten la propagación de las descargas o uno de cada efecto [20].

Además, se puede considerar el lugar del sistema nervioso central (SNC) en el que se impide la propagación de las descargas. Hay fármacos que actúan en la *pars reticulata* de la sustancia negra, como las BZD, VPA y PB, que pueden inhibir la propagación de las crisis convulsivas y no convulsivas, mientras que la CBZ y la PHT son ineficaces [26].

Por otra parte, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los FAE tengan un efecto antagonístico o una acción proconvulsiva, lo que se comenta en el apartado 'Espectro'. Por ejemplo, en los espasmos infantiles, la VGB fue menos eficaz en pacientes tratados con VPA o CBZ y todavía menos en los tratados con VPA + CBZ. En otro estudio se revisaron los casos de empeora-

miento de las crisis en ensayos clínicos en los que se añadió un nuevo FAE y se vio que la TGB producía más empeoramientos que el placebo, sin que se sepa si se debe a un efecto antagonístico o proconvulsivo [27].

Las ausencias y las mioclonías son empeoradas por algunos inhibidores de canales de sodio, como CBZ, OXC y PHT, y por algunos antiepilépticos que aumentan la concentración de GABA, como GBP, TGB y VGB, debido a que este GABA puede estimular receptores GABA<sub>B</sub> que aumentan la hiperpolarización de las neuronas del tálamo [28]. Por ello, se recomienda evitar los inhibidores de sodio y los fármacos que aumentan las concentraciones de GABA en las epilepsias generalizadas idiopáticas, y se prefieren FAE con mecanismos múltiples.

Algunas asociaciones no sólo aumentan la eficacia, sino también la toxicidad, como es el caso de los inhibidores de canales de sodio, que produ-

cen alteraciones neurológicas que son aditivas (por ejemplo, PHT + CBZ), y los fármacos gabérgicos, que producen efectos sedantes también aditivos (p. ej., PB y BZD). Este aumento de toxicidad puede contrarrestar el beneficio del aumento de eficacia. En ocasiones no está clara la relación con el mecanismo. Así, la LTG, un inhibidor de canales de sodio, aumentó la toxicidad de la CBZ [29,30-32] y de la OXC [33], que también lo son, pero no aumentó aparentemente la toxicidad de la PHT [29].

Es todavía prematuro asociar dos FAE basados en su mecanismo de acción [34] pero parece recomendable que el segundo FAE tenga un mecanismo diferente del primero o tenga múltiples mecanismos de acción [20]. En un estudio en el que se añadió un segundo FAE a pacientes resistentes a un primer fármaco se vio mejor respuesta cuando se asoció un inhibidor de canales de sodio a un FAE con múltiples mecanismos (36%) que con cualquier otra asociación de mecanismos (7%) [35].

### Espectro de los FAE

Hay diferencias importantes en la eficacia de los FAE en los diferentes tipos de crisis y de epilepsia, y en la respuesta de éstas al tratamiento, que se deben conocer cuando se quiere intensificar el efecto sobre un determinado tipo de crisis o se quiere actuar sobre diferentes tipos de crisis [10,28,36-41].

### Tipo de crisis

El equilibrio excitador-inhibidor en el SNC es complejo y hay ocasiones en que un mecanismo anticonvulsivo en un área del SNC o en un tipo de crisis puede ser proconvulsivo en otras áreas o tipos de crisis. Por ello, a la hora de seleccionar una asociación de FAE debe tenerse en cuenta no sólo su eficacia en un determinado tipo de crisis, sino la posibilidad de que pueda empeorar otro tipo de crisis (Tabla II).

Hay FAE de amplio espectro –como BZD, LTG, LEV, TPM, VPA y zonisamida (ZNS)– que son eficaces frente a la mayor parte de crisis, mientras que otros son de espectro reducido e incluso pueden empeorar otras crisis. Por ejemplo, la CBZ, la

**Tabla II.** Espectro de los FAE (modificada de [10,36,28,37-43]).

	Primera generación						Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Eficacia por tipo de crisis															
Generalizadas															
Ausencias	+?	-	+	0	-	+	-	+?	+	-	¿?	-	+?	-	+
Atónicas	+?	-	0	+?	-	+	0	+?	+	-		0	+	0	+?
Mioclónicas	+?	-	+?	+?	-	+	-	+?	±	-	-?	-	+?	-	+?
Tónicas	+?	-		+?	+?	+		+?	+	-			+?		+?
Espasmos infantiles	+?	0	0	0	0	+	0	¿?	+?	0		¿?	+?	+	+?
Tonicoclónicas	+?	+	0	+	+	+	+?	+	+	+	¿?	-	+	±	+
Focales															
Simple y compleja	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Secundariamente generalizada	+?	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eficacia por tipo de epilepsia															
Generalizada															
Idiopática															
Ausencias	+?	-	+		-	+	-	+?	+	-	-	-	+?	-	
En niño		C			C			C							
Mioclónica	+?	-			-	+	-	+?	±	-	-	-	+	-	+?
Tonicoclónica	+?	+		+	+	+		+?	+	+?		-	+	-	+?
En niños		C		C	C	C							C		
En adultos		C		C	C	C			C	C			C		
Secundaria															
Síndrome de Lennox-Gastaut	+?	-			-	+	-		+	0			+	+?	+?
Síndrome de West	+?					+				0				+	
Mioclónica progresiva														+?	
Focal															
Niños		C		C	C	C				A			C		
Adultos		A		C	A	B	C		C	C			C	C	
Ancianos		C					A		A						
Número de tomas	2-3	2-3	2	1-2	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2

+ : eficacia demostrada; +? : probable eficacia; ± : eficacia variable; 0 : no es eficaz; - : empeora; A, B y C : de mayor a menor nivel de evidencia según [39]; BZD : benzodiazepinas; CBZ : carbamacepina; ESM : etosuximida; GBP : gabapentina; LEV : levetiracetam; LTG : lamotrigina; OXC : oxcarbacepina; PB : fenobarbital; PGB : pregabalina; PHT : fenitoína; TGB : tiagabina; TPM : topiramato; VPA : valproato; VGB : vigabatrina; ZNS : zonisamida.

PHT, la GBP, la OXC, la TGB y la VGB son eficaces frente a crisis focales y convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pero pueden empeorar las ausencias y mioclonías.

Las ausencias y mioclonías se ven empeoradas por algunos inhibidores de canales de sodio, como CBZ, OXC y PHT, y por algunos antiepilépticos que aumentan la concentración de GABA, como GBP, TGB y VGB. Además, los FAE pueden provocar convulsiones por intoxicación paradójica (PHT, PB y, quizás, CBZ, GBP, TGB y VGB), por encefalopatía (VPA y, quizás,

CBZ, PHT, PB, LTG, TGB, VGB y ZNS) y por efectos sedantes (BZD y PB). Las BZD pueden producir crisis tónicas en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, y la LTG puede agravar las epilepsias mioclónicas progresivas [28,37,42-44].

Como regla general, cuando se vayan a asociar dos FAE en un paciente con diferentes tipos de crisis es necesario asegurarse que el FAE que asociamos para conseguir una mayor eficacia frente a, por ejemplo, las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, no vaya a empeorar las ausencias o las mioclonías.

**Tabla III.** Indicaciones de los FAE de segunda generación basadas en ensayos clínicos controlados en pacientes con epilepsias de nuevo diagnóstico y refractarias (adaptado de [54,55]).

	Nuevo diagnóstico		Refractarias				
	Parciales	Ausencias	Monoterapia en epilepsia parcial de adultos	Coadyuvante en epilepsia parcial de adultos	En epilepsia parcial en niños	Generalizada primaria	Generalizada sintomática
GBP	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
LTG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (ausencias)	Sí
LEV	No	No	No	Sí	No	No	No
OXC	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No
TGB	No	No	No	Sí	No	No	No
TPM	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí (TCG)	Sí
ZNS	No	No	No	Sí	No	No	No

GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; OXC: oxcarbacepina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; ZNS: zonisamida; TCG: tonicoclónica generalizada.

### Tipo de epilepsia

También hay importantes diferencias en la respuesta a los FAE en función del tipo de epilepsia. Los de amplio espectro son eficaces frente a las epilepsias focales y generalizadas, mientras que los de espectro reducido sólo son eficaces frente a las epilepsias focales o frente a las generalizadas (Tabla II) [10,36,37].

Los datos sobre la eficacia de los FAE en cada tipo de epilepsia son todavía escasos. La mayor parte de los estudios se ha realizado en adultos con epilepsia focal resistente, como tratamiento añadido, donde todos los FAE, excepto la ESM, han demostrado una eficacia similar [45,46]. Sin embargo, faltan estudios comparativos entre FAE, en epilepsias idiopáticas, en monoterapia y en poblaciones especiales como niños, ancianos o embarazadas [40,47-53].

La tabla III resume las indicaciones de los FAE de segunda generación basadas en ensayos clínicos controlados en pacientes con epilepsias de nuevo diagnóstico y refractarias [54-55].

### Tolerabilidad

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones adversas al comienzo del tratamiento (que limita la velocidad con la que puede instaurarse), la toxicidad dependiente de la dosis aguda y crónica (que limita la posibilidad de aumentar la dosis en caso de ineficacia), la posibilidad de reacciones idiosincrásicas graves (que puede restringir el uso de los FAE a los casos resistentes) y los efectos teratogénos (que restringen el uso de los FAE en la mujer en edad fértil). En la tabla IV se indican los efectos secundarios más frecuentes o característicos de cada FAE [36, 42,53-60].

### Tolerabilidad al comienzo del tratamiento

La mayor parte de los efectos secundarios dependientes de la dosis de los FAE se observa en el comienzo del tratamiento, especialmente si se instaura bruscamente [61]. Con frecuencia se observa tolerancia a estos efectos adversos, que mejoran e incluso desaparecen cuando se continúa con el tratamiento [62, 63]. Se tolera relativamente bien un inicio brusco del tratamiento con PHT, GBP, LEV y VGB. El PB se tolera bien, pero puede producir somnolencia. La OXC se tolera mejor que la CBZ. Por el contrario, requieren una escalada lenta LTG, TGB, TPM

y ZNS [36,64,65]. Las reacciones adversas idiosincrásicas suelen observarse en las primeras 12 semanas de tratamiento.

### Toxicidad dependiente de la dosis

**Toxicidad aguda.** Los efectos tóxicos agudos más frecuentes son las alteraciones motoras (nistagmo, ataxia, diplopía, temblor o convulsiones), mentales (somnolencia, alteraciones cognitivas, depresión, encefalopatía, excitación, psicosis), gastrointestinales (náuseas y vómitos) y del apetito (anorexia, aumento de peso), las alteraciones antiestéticas (alopecia, hipertricosis e hiperplasia gingival), y otros efectos como la hiponatremia o las alteraciones cardiovasculares [66]. La toxicidad neurológica es característica de CBZ, PHT y LTG y en menor proporción de OXC, TPM y ZNS. Las alteraciones gastrointestinales son características de ESM, TGB, VPA y ZNS. Las alteraciones de la conducta que pueden llegar a alteraciones psicóticas se observan con PB, GBP, LTG, LEV, TGB y, especialmente, con TPM, VGB y ZNS. El VPA y la CBZ pueden producir fatiga y disminución de la atención, mientras que la LTG produce ansiedad, insomnio y agitación. Muchos de estos efectos adversos son comunes a varios FAE, lo que hace que se toleren peor en politerapia [67].

**Toxicidad crónica.** La toxicidad crónica suele observarse cuando se mantiene un tratamiento prolongado con dosis altas, por ejemplo en pacientes resistentes, que impida que desaparezcan las manifestaciones agudas. Por otra parte, la acción inductora de la mayor parte de los FAE clásicos (CBZ, PHT y PB) interfiere con la función de diversos órganos y aparatos.

Algunas de las alteraciones que más preocupan en el tratamiento crónico son las alteraciones cognitivas (que afectan al desarrollo psicomotor del niño y a la actividad profesional y social del adulto), las cefaleas y el vértigo (que suelen ser secundarios a diplopía), el temblor, las alteraciones del peso, las alteraciones antiestéticas (alopecia, hiperplasia gingival y alteraciones del conectivo), y las alteraciones endocrinas y de la libido (Tabla IV). Los FAE que producen más alteraciones cognitivas son los sedantes (barbitúricos y BZD) y, en menor proporción, PHT, CBZ y VPA. Los nuevos FAE producen menos alteraciones cognitivas, con la excepción del TPM y la ZNS.

Las cefaleas y el vértigo (con frecuencia por diplopía) los producen la CBZ y, en menor proporción, la OXC. El VPA produce temblor. La CBZ, la GBP, la PGB, la VGB y, especialmente, el VPA, aumentan el peso, mientras que el TPM y la ZNS lo reducen. Las alteraciones antiestéticas son características de la PHT (hiperplasia gingival), el VPA (alopecia) y el PB (alteraciones del conectivo). Los inductores, como CBZ, PHT y PB, pueden producir osteoporosis, aunque también se ha descrito con el VPA. El TPM y la ZNS producen hipohidrosis (especialmente en niños) y nefrolitiasis. Las alteraciones visuales de la VGB han restringido el uso de este FAE.

En general, se considera que la toxicidad dependiente de la dosis crónica de los FAE de segunda generación es menor que la de los FAE de primera generación, pero el porcentaje de pacientes en los que debe suspenderse la medicación es similar. Entre los FAE de primera generación se considera que tienen bajo índice terapéutico y alta incidencia de reacciones adversas los FAE sedantes, como BZD, PB y primidona (PRM), así como PHT cuando se utiliza en niños y mujeres adultas. Tienen un índice terapéutico intermedio CBZ y VPA, así como la PHT cuando se utiliza en varones adultos. Entre los FAE de segunda generación, no hay estudios comparativos directos pero los estudios comparativos indirectos sugieren que tienen un índice terapéutico intermedio la OXC, la TGB, el TPM y la ZNS, y un índice terapéutico alto la GBP, la LTG y el LEV [42,45,46,57,68].

En la politerapia racional se podrían recomendar tres aspectos:

- Utilizar en general, pero especialmente en las asociaciones, FAE que tengan un bajo potencial de toxicidad crónica.
- Evitar la asociación de FAE cuyas reacciones adversas puedan ser aditivas, como los efectos sedantes de los fármacos gabérgicos, como PB y BZD, o los efectos neurológicos de los inhibidores de canales de sodio, como CBZ, PHT y LTG. La asociación de un inhibidor de canales de sodio con un gabérgico o un anti-glutamatérgico en dosis bajas puede aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad, al combinar mecanismos de acción diferentes con perfiles de toxicidad diferentes [21,22].
- Asociar FAE que puedan aumentar la eficacia contrarrestando efectos adversos específicos. Por ejemplo, el TPM puede contrarrestar el aumento de peso que produce el VPA [22]. A su vez, los fármacos estimulantes del SNC pueden contrarrestar los efectos sedantes de otros FAE [14].

#### Desarrollo de tolerancia

El tratamiento crónico puede desarrollar tolerancia.

Son bien conocidos el desarrollo de tolerancia a la eficacia de las BZD y a la somnolencia del PB. Una revisión reciente subraya la posibilidad de que se desarrolle un cierto grado de tolerancia

tanto a los antiepilepticos de primera generación como a los de segunda, y no está claro si depende del mecanismo por el que actúa ni si puede estar influida por la comedición [69].

**Tabla IV.** Reacciones adversas más características de los FAE (modificada de [36,42,43, 55-57,59,60]).

	Reacciones adversas frecuentes o específicas no graves	Reacciones adversas graves (con frecuencia idiosincrásicas)
BZD	Sedación, hipersalivación	Depresión respiratoria (intravenosa)
CBZ	Ataxia, diplopía, leucopenia, exantemas, hiponatremia	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, pancreatitis
ESM	Hipo, alteraciones gastrointestinales, alteraciones visuales	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hipersensibilidad
PB y PRM	Alteraciones de la conducta y cognitivas, hiperactividad en niños y ancianos, disminución de la libido, contractura de Dupuytren, neuropatía periférica	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia megaloblástica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad
PHT	Alteraciones cosméticas (hiperplasia gingival, hirsutismo), exantema, neuropatía periférica	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, pancreatitis
VPA	Náuseas, vómitos y molestias abdominales, aumento de peso, alteraciones endocrinas, temblor, alopecia, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, hiperamonemia	Agranulocitosis, Stevens-Johnson, anemia aplásica, hepatotoxicidad, ¿hipersensibilidad?, pancreatitis
GBP	Sedación <sup>a</sup> en adultos e hiperactividad en niños, vértigo <sup>a</sup> , fatiga <sup>a</sup> , aumento de peso	Agresividad
LEV	Somnolencia <sup>a</sup> , vértigo <sup>a</sup> , cefaleas <sup>a</sup> , incoordinación, astenia <sup>a</sup> y anorexia. Alteraciones de la conducta	Alteraciones del comportamiento, depresión y psicosis
LTG	Ataxia <sup>a</sup> , vértigo <sup>a</sup> , diplopía <sup>a</sup> , cefaleas <sup>a</sup> , somnolencia <sup>a</sup> , insomnio, exantema, alteraciones de la conducta	Stevens-Johnson, hipersensibilidad
OXC	Somnolencia <sup>a</sup> , vértigo <sup>a</sup> , cefaleas <sup>a</sup> , ataxia <sup>a</sup> , náuseas y vómitos <sup>a</sup> , diplopía, hiponatremia, exantemas	Neutropenia, hipersensibilidad
TPM	Somnolencia <sup>a</sup> , fatiga <sup>a</sup> , náuseas <sup>a</sup> , anorexia <sup>a</sup> , pérdida de peso <sup>a</sup> , parestesias <sup>a</sup> , enlentecimiento psicomotor <sup>a</sup> , confusión <sup>a</sup> , vértigo, cefaleas <sup>a</sup> , alteraciones cognitivas y del habla, alteraciones de la conducta y psiquiátricas, nefrolitiasis, hipohidrosis	Psicosis
TGB	Vértigo <sup>a</sup> , temblor <sup>a</sup> , alteraciones del pensamiento <sup>a</sup> , nerviosismo <sup>a</sup> , dolor abdominal <sup>a</sup> , somnolencia, astenia, cefaleas, cambios emocionales	Psicosis
VGB	Alteraciones de la conducta (irritabilidad, insomnio, hiperactividad), aumento de peso	Psicosis y depresión, alteraciones visuales
ZNS	Fatiga <sup>a</sup> , ataxia, vértigo <sup>a</sup> , anorexia <sup>a</sup> , somnolencia <sup>a</sup> , molestias abdominales, alteraciones del pensamiento <sup>a</sup> y de la conducta, nefrolitiasis, hipohidrosis, exantema	Psicosis y depresión

<sup>a</sup> Significativamente más frecuentes que en el grupo placebo en ensayos clínicos como tratamiento añadido según [55]. BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.

*Reacciones adversas idiosincrásicas*

La mayor parte de los FAE pueden producir reacciones idiosincrásicas graves con una frecuencia inferior a uno de cada 40.000 pacientes expuestos. Las reacciones idiosincrásicas suelen aparecer en los tres primeros meses y pueden ser de origen alérgico (hipersensibilidad por PHT), autoinmune (anemia aplásica por felbamato) o debidas a patrones metabólicos anómalos que provocan la acumulación de metabolitos tóxicos (hepatotoxicidad por VPA) [56,70,71].

Es característica la hipersensibilidad a la CBZ, la PHT y el PB, que es cruzada entre estos FAE aromáticos y que también la pueden producir la OXC y la LTG, pero es rara con VPA [56, 72]. La hepatotoxicidad es característica del VPA, la PHT y la CBZ. La CBZ puede producir anemia aplásica, la PHT y el PB anemia megaloblástica, y el VPA trombocitopenia. Entre los de segunda generación, la ZNS puede producir reacciones de hipersensibilidad, pero la GBP, el LEV, la TGB y el TPM no se han asociado con reacciones idiosincrásicas graves (Tabla IV) [60].

A diferencia de la toxicidad dependiente de la dosis, las reacciones adversas idiosincrásicas es poco probable que se vean influidas por la asociación de FAE. Sin embargo, la incidencia de hepatotoxicidad por VPA en niños menores de 2 años aumentó de 1:2.000 en monoterapia a 1:200 en asociación con inductores [73]. Por otra parte, la frecuencia de reacciones adversas idiosincrásicas será la suma de las frecuencias para cada uno de los FAE asociados. De hecho, a igualdad de eficacia y toxicidad, uno de los principales inconvenientes de utilizar politerapia en lugar de monoterapia es que puede aumentar el riesgo de reacciones idiosincrásicas [20]. La politerapia racional debería seleccionar antiepilépticos que no produzcan reacciones idiosincrásicas o en los que estas reacciones idiosincrásicas no sean graves.

*Efectos teratógenos*

El riesgo de malformaciones en hijos de mujeres epilépticas tratadas con FAE es 2-3 veces mayor que en la población general. El riesgo en las mujeres con epilepsia tratadas con FAE es mayor que en las no tratadas. Es más frecuente en dosis altas y en politerapia [74,75]. Es más frecuente cuando se asocia CBZ con PB y VPA, lo que se ha atribuido a que el inductor aumenta la formación de metabolitos reactivos y el VPA inhibe su degradación [70,76]. En los registros prospectivos norteamericanos, australianos y europeos, se observa una frecuencia significativamente elevada de efectos teratógenos con VPA [77] y, más dudosamente, con PB [78], pero no con CBZ ni PHT [78-80].

Entre los FAE de segunda generación, los datos son todavía muy escasos. Sólo hay datos sobre la LTG y parece que su riesgo teratógeno es bajo, pero no puede afirmarse que su uso en el embarazo sea seguro [75,81-83]. Se ha sugerido que el riesgo de efectos teratógenos de la LTG podría aumentar en asociación con VPA [84], aunque no está claro si debido a una interacción farmacodinámica o a que el VPA aumenta las concentraciones de LTG. En la politerapia racional debería evitarse en la mujer fértil el VPA y, especialmente, la asociación de VPA con inductores enzimáticos [75].

*Interacciones farmacodinámicas**Interacciones farmacodinámicas que aumentan la eficacia*

Con las limitaciones metodológicas comentadas, se han sugerido las siguientes interacciones farmacodinámicas beneficiosas:

- *FAE de primera generación.* En las crisis parciales se ha sugerido una mayor eficacia de BZD + PB + PHT, de PHT +

PB [85] y de CBZ + VPA [62,86]. En las generalizadas se ha sugerido una mayor eficacia antiausencias de VPA + ESM [87] y de VPA + CZP [87,88].

- *FAE de segunda generación.* En ausencias se ha sugerido una mayor eficacia de LTG + VPA [89,90]. En crisis parciales se ha sugerido una mayor eficacia de LTG + VPA [91-93], de CBZ + VGB [94] y de VPA + VGB [95].

Para algunos expertos, las únicas interacciones beneficiosas que se pueden considerar suficientemente consistentes son la asociación VPA + CBZ en las crisis parciales (amplia experiencia pero pocos ensayos), la asociación VPA + ESM en las ausencias y la asociación VPA + LTG en diferentes tipos de epilepsia (bien documentada), mientras que se consideran dudosamente beneficiosas las asociaciones de CBZ, LTG y TGB con VGB, y las asociaciones de GBP y TPM con LTG por ser especulativas, polémicas o anecdóticas [96,97].

*Interacciones farmacodinámicas que reducen la toxicidad*

En los espasmos infantiles, la VGB fue menos eficaz en pacientes tratados con VPA o CBZ, y todavía menos en los tratados con VPA + CBZ [98].

*Interacciones farmacodinámicas que reducen la toxicidad*

El aumento del peso del VPA podría ser contrarrestado por la disminución de peso que produce el TPM [99]. Los efectos depresores del SNC de algunos FAE podrían contrarrestarse con los efectos estimulantes de otros [14].

*Interacciones farmacodinámicas que aumentan la toxicidad*

En cuanto a la toxicidad, se ha descrito en humanos una mayor toxicidad cuando los FAE se utilizan en politerapia que en monoterapia [67]. En concreto, se ha descrito un mayor riesgo de somnolencia al asociar FAE sedantes (como PB y BZD), de toxicidad neurológica al asociar PHT + CBZ o CBZ + LTG, de toxicidad sin aumento de eficacia al asociar CBZ/PHT + TGB, de estatus al asociar CZP + VPA, de exantemas y temblor al asociar LTG + VPA, y de encefalopatía al asociar PB + VPA [36, 100-102].

La LTG aumentó la toxicidad de la CBZ [29,30-32] y de la OXC [33]. El LEV también aumentó la toxicidad de la CBZ [103]. El VPA aumentó la frecuencia e intensidad del temblor en pacientes con LTG [91,93]. La asociación de CBZ + VGB aumentó la frecuencia de aumento de peso y ataxia [94,104]. Además, la asociación VPA + CBZ podría aumentar el riesgo de espina bífida, ya que ambos producen alteraciones del tubo neural y el VPA inhibe el catabolismo de la epoxi-CBZ [99].

La politerapia puede aumentar otros efectos adversos. En un estudio se observó que los pacientes con dos FAE inductores tenían más osteopenia que los que tomaban uno [105]. También puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas idiosincrásicas. Por ejemplo, la hepatotoxicidad del VPA en niños menores de 2 años aumentó de 1:2.000 en monoterapia a 1:200 en politerapia con inductores [73]. Además, es posible que la asociación produzca reacciones adversas que no producen ninguno de los dos FAE en monoterapia. Por ejemplo, se han descrito tres casos de corea en pacientes tratados con PHT + LTG, que desapareció al suprimir cualquiera de los dos fármacos [106].

*Interacciones farmacocinéticas*

Las interacciones farmacocinéticas de los FAE entre sí y con otros

**Tabla V.** Interacciones farmacocinéticas entre FAE (modificada de [12,107,113-118]).

FAE añadido	Efecto sobre el nivel estable del FAE 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	∅, ↓	?	∅	∅	∅	?	?	∅	?	?	?	?	-	

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

fármacos aumenta o reduce los niveles séricos y, como consecuencia, sus efectos. Estas interacciones son frecuentes y clínicamente relevantes. Son variables y con frecuencia es difícil predecir la intensidad e incluso la dirección de cada interacción. Cuando se pueden medir los niveles séricos de los FAE afectados, existe la posibilidad de controlar la interacción farmacocinética y corregir su influencia. El mayor problema surge en los casos en los que la interacción es desconocida o no puede controlarse mediante la monitorización de los niveles séricos [107-109].

#### *Interacciones farmacocinéticas controlables mediante la monitorización de los niveles*

Las interacciones farmacocinéticas controlables mediante los niveles séricos son las que modifican dichos niveles, por lo que se pueden controlar monitorizando los niveles séricos y ajustar la dosis en función de los mismos. Las interacciones farmacocinéticas pueden aumentar los niveles o reducirlos. Sus consecuencias sobre la eficacia y la toxicidad dependerán del nivel manejado. Por ejemplo, una interacción que aumente el nivel de un FAE puede aumentar la eficacia si el nivel era bajo y producir toxicidad si era alto. Por ello, las interacciones farmacocinéticas complican el tratamiento y pueden provocar ineficacia o toxicidad si no se controlan adecuadamente, pero no son en sí mismas beneficiosas ni perjudiciales ni contraindican la asociación, siempre que se puedan monitorizar los niveles. El problema puede surgir cuando no se pueden monitorizar los niveles, o cuando las reacciones adversas se producen antes de que se monitoricen (habitualmente se determinan al mes de tratamiento).

También se observan problemas debidos a fluctuaciones excesivas de los niveles, que producen diferencias excesivas entre el pico que produce la toxicidad y el valle, que es el que se suele determinar. Por ejemplo, la asociación de inductores como

PB o PHT suele producir fluctuaciones excesivas de CBZ o VPA, que pueden inducir efectos adversos tras la toma si no se aumenta el número de tomas o se utilizan preparados de liberación sostenida. En cuanto a la eficacia, suele ser difícil alcanzar niveles de VPA por encima de 75 mg/L cuando se asocia con inductores, y es frecuente que los niveles de LTG, TGB, TPM o ZNS sean bajos cuando se utilizan con inductores, a pesar de los ajustes de la dosis. Cuando se retiran los inductores pueden aumentar los niveles y la eficacia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes tratados con CBZ y PHT a los que se asoció LTG, se vio una mejoría de las crisis cuando se retiraron la CBZ y PHT, que se atribuyó a que al desaparecer la acción inductora aumentaron los niveles de LTG [29].

En la tabla V, se indican las interacciones farmacocinéticas más frecuentes entre los FAE de primera y segunda generación [12,107,110-118]. Por norma general, los FAE de primera generación tienen intensas interacciones entre ellos y sobre los FAE de segunda generación. Los de segunda generación influyen poco o nada sobre otros FAE, lo que los hace más adecuados para la politerapia, pero pueden ser influidos por los FAE de primera generación. Sólo algunos de los FAE de segunda generación, que se eliminan preferentemente por el riñón, tienen un bajo perfil de interacciones, ya que ni influyen ni son influidos. Como consecuencia, pueden considerarse FAE con alto potencial de interacciones (influyen y son influidos) la CBZ, la PHT, el PB, la PRM y el VPA. Pueden considerarse FAE con potencial medio (no influyen, pero pueden ser influidos) la ESM, la LTG, la OXC, la TGB, el TPM y la ZNS. A su vez, pueden considerarse FAE con bajo potencial de interacciones (no influyen ni son influidos) la GBP, el LEV, la PGB y la VGB [92,107].

En la politerapia racional se deben asociar los FAE con menor potencial de interacciones. Cuando sea posible y necesario,

el menor potencial de interacciones se consigue asociando dos antiepilépticos de segunda generación. Si se ha iniciado el tratamiento con un FAE de primera generación, será conveniente asociarle uno de segunda generación que no sea inducible (GBP, LEV y PGB). Cuando estas recomendaciones no sean posibles, se debe valorar la posibilidad de interacciones (Tabla V) y, si las hay, monitorizar los niveles de los FAE afectados.

#### *Interacciones farmacocinéticas no controlables mediante la monitorización de los niveles*

Algunas interacciones no son valorables mediante la monitorización del nivel sérico total, ya que se pueden producir cambios en la concentración libre del fármaco (en cuyo caso debería monitorizarse la concentración libre), en la proporción de metabolitos activos (que requeriría monitorizar dichos metabolitos) o en el transporte al SNC mediante la glucoproteína P.

Las interacciones en la unión a proteínas producen una disociación entre niveles séricos totales y libres. Por ejemplo, el VPA aumenta la concentración libre de PHT sin alterar su concentración total, lo que puede producir toxicidad y requiere ajustar la dosis de PHT. También aumenta la fracción libre de TGB y probablemente de ZNS. El VPA puede aumentar también las concentraciones libres de PHT y CBZ tras la toma, y producir efectos adversos relacionados con ella. Para reducirlas conviene utilizar un preparado de VPA de liberación sostenida [107].

La proporción de metabolitos activos puede variar al asociarlos con inductores del metabolismo. Por ejemplo, los inductores reducen el nivel de CBZ pero aumentan el nivel de epoxi-CBZ; el VPA, y especialmente la valpromida, aumentan el nivel de epoxi-CBZ sin alterar el de CBZ, lo que puede producir efectos terapéuticos y tóxicos mayores de los que sugiere el nivel de CBZ [107].

También puede haber interacciones sobre la glucoproteína P. Por ejemplo, es frecuente que al asociar CBZ con LTG se observen alteraciones neurológicas, lo que se ha atribuido a que la LTG aumenta los niveles de epoxi-CBZ, pero este efecto no está claro. Para explicarlo se ha sugerido que la LTG puede aumentar el efecto de la CBZ, inhibiendo la glucoproteína P y facilitando su acceso al SNC [119].

Un último factor es el número de tomas. El cumplimiento terapéutico y, por tanto, la eficacia, es mayor con los FAE que se administran en una o dos tomas que en aquéllos que lo hacen en tres tomas. La mayor parte de los antiepilépticos se administra en dos tomas al día, pero hay algunos antiepilépticos que lo hacen en tres tomas al día (Tabla II). El CZP y la CBZ suelen administrarse en dos tomas, pero puede ser necesario adminis-

trarlos en tres tomas para mejorar la tolerabilidad. La GBP y la TGB se administran habitualmente en tres tomas.

El análisis conjunto de las bases de la politerapia racional sugiere asociar mecanismos de acción diferentes, como por ejemplo, un FAE inhibidor de canales de sodio con uno gabérgico o con uno con mecanismos múltiples, y evitar la asociación de FAE con el mismo mecanismo de acción, como dos inhibidores de canales de sodio. Sugiere también utilizar FAE con un espectro amplio que no empeoren otras crisis. A su vez, sugiere utilizar FAE con un alto índice terapéutico y con perfiles de toxicidad diferentes, o con una toxicidad que pueda contrarrestarse y sugiere utilizar FAE con un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas. Los FAE de segunda generación tienen, en general, un índice terapéutico mayor que los de primera generación, pero no están exentos de reacciones adversas suficientemente importantes como para obligar a suspender el tratamiento en un porcentaje similar al de los de primera generación. La principal ventaja de los FAE de segunda generación es su menor potencial de interacciones farmacocinéticas, pero, como se ha comentado, éste no es un factor determinante de una asociación cuando se pueden monitorizar los niveles séricos de los FAE. Basándose en las características de eficacia, tolerabilidad, interacciones y número de tomas, se podría sugerir el siguiente orden, de más a menos adecuados para politerapia: LEV/PGB > GBP (tres tomas) > LTG (inducible) > OXC/TPM/ZNS (inducibles y menor índice terapéutico) > TGB (inducible y tres tomas) > VPA (inhibidor e índice terapéutico medio) > CBZ (inductor e índice terapéutico medio) > PHT (inductor e índice terapéutico bajo) > PB/PRM (inductor y sedante) > BZD (sedante y tolerancia farmacodinámica).

Siguiendo con lo que se abordaba en la primera parte de este artículo [120], en el que se afirmaba que una politerapia indiscriminada aporta escaso beneficio y puede incluso empeorar las crisis del paciente y aumentar la toxicidad, en esta segunda parte se concluye que, para que la asociación de FAE implique aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad, las bases teóricas de la politerapia racional proponen considerar el mecanismo de acción de cada FAE, su espectro, tolerabilidad e interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. El número de tomas es otro factor a considerar. Todavía es prematuro asociar dos FAE basados en su mecanismo de acción, pero, aun así, estos fundamentos teóricos sugieren asociar un inhibidor de canales de sodio con un gabérgico o un antiepiléptico con mecanismos múltiples, y evitar la asociación de antiepilépticos con toxicidad aditiva (sedantes y neurológicas) o con alto potencial de interacciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, Shushtarian M, Valdizán EM, Cuadrado A, De las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1975-2003.
2. Beghi E. Aetiology of epilepsy. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 50-63.
3. Armijo JA, Valdizán EM, De las Cuevas I, Cuadrado A. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *Rev Neurol* 2002; 34: 409-29.
4. Avanzini G, Franceschetti S. Mechanisms of epileptogenesis. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 74-83.
5. Cavazos JE, Sánchez R. Pathophysiology of seizures and epilepsy. In Rho JM, Sankar R, Cavazos JE, eds. *Epilepsy: scientific foundations of clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 5-20.
6. Majkowski J. Selection of drug combinations in clinical practice: current and future perspectives. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, ed. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 421-40.
7. Sisodiya SM. Mechanisms of antiepileptic drug resistance. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 197-201.
8. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18-35.
9. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 21-34.
10. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Neuroscience* 2004; 5: 553-64.
11. Walker MC, Fisher A. Mechanisms of antiepileptic drug action. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 96-119.
12. Patsalos PN. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S140-8.
13. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 4): S31-7.
14. Loscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: innovative strategies. *Epilepsy Res* 2006; 69: 183-272.
15. Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los anti-

- epilépticos y nuevos antiepilepticos. *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S17-41.
16. Ferrendelli JA. Pharmacology of antiepileptic drug polypharmacy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S81-3.
  17. Ferrendelli JA. Rational polypharmacy. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S115-8.
  18. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 2): S12-6.
  19. Czuczwar SJ. Experimental studies of pharmacodynamic interactions. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 208-26.
  20. 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.
  21. Jonker DM, Voskuyl RA, Danhof M. Synergistic combinations of anti-convulsant agents: what is the evidence from animal experiments? *Epilepsia* 2007; 48: 413-34.
  22. Mattson RH. Combination therapy with antiepileptic drugs: potential advantages and problems. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 16-25.
  23. Klitgaard H, Knudsen ML, Jackson HC. Synergism between drugs with different mechanisms of action against audiogenic seizures in mice. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 6): S93-4.
  24. Leach JP, Brodie MJ. Synergism with GABA-ergic drugs in refractory epilepsy. *Lancet* 1994; 343: 1650 (abstract).
  25. Loscher W, Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Progr Neurobiol* 1999; 58: 31-59.
  26. Loscher W, Ebert U. Basic mechanisms of seizure propagation: targets for rational drug design and rational polypharmacy. In Homan RW, Leppik IE, Lothman EW, Penry JK, Theodore WH, eds. *Rational polypharmacy*. Amsterdam: Elsevier Science; 1996. p. 17-43.
  27. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002; 59: 79-83.
  28. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-34.
  29. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26: 423-32.
  30. Warner T, Patsalos PN, Prevett M, Elyas AA, Duncan JS. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. *Epilepsy Res* 1992; 11: 147-50.
  31. Besag FMC, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998; 39: 183-7.
  32. De Romanis F, Sopranzi N. Lamotrigine in the therapy of resistant epilepsy. *Clin Ther* 1999; 150: 279-82.
  33. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597-607.
  34. Deckers CL. Place of polytherapy in the early treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16: 155-63.
  35. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000; 9: 464-8.
  36. Armijo JA, Cuadrado A. Bases farmacodinámicas para la asociación de antiepilepticos. *Rev Neurol* 1997; 25 (Suppl 4): S363-73.
  37. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 74-80.
  38. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367: 1087-100.
  39. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-120.
  40. Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 175-80.
  41. Payakachat N, Summers KH, Barbutto JP. A comparison of clinical practice guidelines in the initial pharmacological management of new-onset epilepsy in adults. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 55-60.
  42. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S42-52.
  43. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 394-8.
  44. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S133-9.
  45. Shorvon SD. The choice of drugs and approach to drug treatments in partial epilepsy. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*. 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 317-33.
  46. Otoul C, Arrigo C, Van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 72-8.
  47. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 4): S2-12.
  48. Armijo JA, Sánchez B, González AB. Tratamiento de la epilepsia basada en la evidencia. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1): S59-73.
  49. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): S3-10.
  50. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): 40-8.
  51. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 161-8.
  52. Hitiris N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S149-53.
  53. Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 3): S2-11.
  54. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I. Treatment of new-onset epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 401-9.
  55. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II. Treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 410-23.
  56. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): S16-29.
  57. Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): S37-44.
  58. Besag FM. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Saf* 2001; 24: 513-36.
  59. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S24-9.
  60. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
  61. Deckers CL. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 52: 43-52.
  62. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy vs. polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-94.
  63. Wong ICK, Mawer GE, Sander JWAS. Adverse event monitoring in lamotrigine patients: a pharmacoepidemiologic study in the United Kingdom. *Epilepsia* 2001; 42: 237-44.
  64. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 2002; 52: 25-33.
  65. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: clinical applications. *JAMA* 2004; 291: 615-20.
  66. Troupin AS. Dose-related adverse effects of anticonvulsants. *Drug Saf* 1996; 14: 299-328.
  67. Beghi E, Di Mascio R, Tognoni G. Drug treatment of epilepsy. Outlines, criticism and perspectives. *Drugs* 1986; 31: 249-65.
  68. Onat F, Ozkara C. Adverse effects of new antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 325-42.
  69. Loscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253-84.
  70. Patsalos PN. Antiepileptic drug pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 127-30.
  71. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 571-81.
  72. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501.
  73. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-85.
  74. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 4): S31-8.
  75. Pennell PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 45-51.
  76. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): S11-20.
  77. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-5.
  78. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The FAE pregnancy registry: a 6 year experience. *Arch Neurol* 2004; 61: 673-8.
  79. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander

- CM, et al. Foetal malformations and seizures control: 52 months data of the Australian pregnancy registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645-54.
80. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Safe* 2006; 29: 1-21.
  81. Morrell MJ. Antiepileptic drug use in women. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic drugs*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 132-48.
  82. Kaplan PW. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S13-23.
  83. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 135-40.
  84. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-8.
  85. Cereghino JJ, Brock JT, Van Meter JC, Penry JK, Smith LD, White BG. The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 733-41.
  86. Dean JC, Penry JK. Carbamazepine/valproate therapy in 100 patients with partial seizures failing carbamazepine monotherapy: long-term follow-up. *Epilepsia* 1988; 29: 687 [abstract].
  87. Rowan AJ, Meijer JWA, De Beer-Paulikowski N, Van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983; 40: 797-802.
  88. Rosenberry KR, Korberly BH, Graziani LJ. Combination of clonazepam and sodium valproate in the treatment of refractory epileptic seizures. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 736-8.
  89. Mireles R, Leppik IE. Valproate and clonazepam comedication in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 122-6.
  90. Panayiotopoulos GP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993; 341: 445 [letter].
  91. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55: 588-91.
  92. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 66: 1817-29.
  93. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141-6.
  94. Murri L, Iudice A. Vigabatrin as first add-on treatment in carbamazepine-resistant patients. *Acta Neurol Scand* 1995; 162: S40-2.
  95. Armijo JA, Arteaga R, Valdizán EM, Herranz JL. Coadministration of vigabatrin and valproate in children with refractory epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 459-69.
  96. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5: 125-32.
  97. Perucca E, Levy RH. Combination therapy and drug interactions. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic drugs*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 96-102.
  98. Bourgeois BFD. Reducing overtreatment. *Epilepsy Res* 2002; 52: 53-60.
  99. Leppick IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 11): S25-9.
  100. Majkowski J. Selection of drug combinations in clinical practice: current and future perspectives. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 421-40.
  101. Pollard JR, French J. Clinical studies of pharmacodynamic interactions. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 228-40.
  102. Spina E, Scordo MG. Drug interactions in epilepsy. In Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. *The treatment of epilepsy*, 2 ed. Oxford: Blackwell; 2004. p. 120-36.
  103. Sisodiya SM, Sander JWAS, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Res* 2002; 48: 217-9.
  104. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 257-62.
  105. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-53.
  106. Zaatreh M, Tennison M, D'Cruz O, Beach RL. Anticonvulsants induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interactions? *Seizure* 2001; 10: 596-9.
  107. Armijo JA, Adín J. Bases farmacocinéticas para la asociación de antiepilepticos. *Rev Neurol* 1997; 25 (Supl 4): S382-95.
  108. Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. In Rho JM, Sankar R, Cavazos JE, eds. *Epilepsy: scientific foundations of clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 107-38.
  109. Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 722-6.
  110. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-85.
  111. Cloyd CC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (Suppl): S139-51.
  112. French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): S30-6.
  113. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 91-103.
  114. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-56.
  115. Fischer JH. Drug interactions with antiepileptic agents. *CNS News* 2004; 6: 85-95.
  116. Stocley IH. Interacciones farmacológicas. Madrid: Pharma Eds.; 2004.
  117. Rambeck B, May TW. Interactions between antiepileptic drugs. In Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R, eds. *Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 111-38.
  118. Hansten PD, Horn JT. Hansten and Horn's drug interactions analysis and management: a clinical perspective and analysis of current developments. St. Louis: Facts & Comparison, 2006.
  119. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, Dormann SM, Haefeli WE. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 262-7.
  120. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Conceptos y fundamentos. *Rev Neurol* 2007; 45: 95-109.

#### RATIONAL COMBINATION THERAPY IN EPILEPSY. II. CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS

**Summary.** Introduction. *From an analysis of the studies published to date, the criteria used to select the antiepileptic drugs that can be associated for the treatment of a particular situation or patient need to be optimised because combination therapy offers a low level of evidence. It is also acknowledged that it is advisable to begin treatment with monotherapy (although 30% of patients do not respond and in such cases combination therapy is usually employed), but the possibility of starting with bithers in epilepsies that are usually resistant to treatment has also been suggested. Development. This paper consists of three parts. This second part reviews the foundations underlying the rational association of antiepileptic drugs. Conclusions. For the association of antiepileptic drugs to result in increased effectiveness without raising the level of toxicity, the theoretical bases of rational combination therapy take into account the mechanism of action, the spectrum, the safety, and the pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of each antiepileptic drug; the number of times the drug is taken is another factor to be taken into consideration. Although it is still early to associate two antiepileptic drugs on the basis of their mechanism of action, these theoretical foundations suggest a sodium channel inhibitor should be associated with a GABAergic agent or an antiepileptic with multiple mechanisms and that we should avoid the association between antiepileptic drugs with additional (sedative and neurological) toxicity or that are likely to interact. Evaluation of the effectiveness, safety, interactions and number of doses suggests the following order, from more to less suitable for combination therapy: levetiracetam/pregabalin > gabapentin > lamotrigine > oxcarbazepine/topiramate/zonisamide > tiagabine > valproic acid > carbamazepine > phenytoin > phenobarbital/primidone > benzodiazepines. [REV NEUROL 2007; 45: 163-73]*

**Key words.** Antiepileptic drugs. Combination therapy. Epilepsy.