

FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO VALPROICO TRAS LAS ADMINISTRACIÓN DE LAMOTRIGINA

Ferriols Lisart F., Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Ferriols Lisart, R., Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal de Vinarós. Castellón. Ezquer Borrás, J., Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Palabras clave:

Valproico. Lamotrigina. Interacción. Farmacocinética.

Resumen:

La terapéutica de la epilepsia resistente requiere de forma habitual la administración concomitante de diferentes fármacos antiepilépticos, favoreciendo la aparición de interacciones potencialmente significativas. El desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos implica el riesgo de interacciones no descritas y que pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los antiepilépticos administrados. El objetivo de este estudio es determinar la posible influencia de lamotrigina (LTG) sobre la farmacocinética del ácido valproico (VAL). Para ello se estudiaron 20 pacientes adultos, inicialmente tratados con VAL y a los que posteriormente fue necesario adicionar LTG. Se determinaron las concentraciones séricas de VAL, tanto en monoterapia como en politerapia tras la administración de LTG. Las determinaciones se realizaron en estado estacionario, mediante inmunofluorescencia de luz polarizada. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante estimación bayesiana. La función hepática y renal fue normal en todos los casos, y no estaban recibiendo ningún otro tipo de fármaco que pudiese alterar las concentraciones séricas de VAL. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos del VAL en monoterapia y politerapia.

En conclusión, la asociación de lamotrigina a los tratamientos con ácido valproico no modifica los

parámetros farmacocinéticos de este, y por tanto no afecta a su posología y a las concentraciones séricas alcanzadas.

PHARMACOKINETICS OF VALPROIC ACID AFTER LAMOTRIGINE ADMINISTRATION

Key words:

Valproic. Lamotrigine. Pharmacokinetic. Interaction.

Summary:

Treatment of refractory epilepsy usually requires the concomitant use of different antiepileptic drugs; this favors the appearance of potentially significant interactions. The development of new antiepileptic drugs involves the risk of previously undescribed interactions that can modify the pharmacokinetic behavior of antiepileptics. The aim of the present study was to determine the possible influence of lamotrigine (LTG) on the pharmacokinetics of valproic acid (VAL). We studied 20 adult patients initially treated with VAL, and who later needed additional treatment with LTG. Serum concentrations of VAL were measured after monotherapy and polytherapy with LTG. All determinations were done when the patient was stable, with polarized light immunofluorescence. Pharmacokinetic parameters were calculated by bayesian estimation. Liver and kidney function were normal in all patients, who were not receiving any other drug that might have altered serum concentrations of VAL. We found no statistically significant differences between pharmacokinetic parameters for VAL in monotherapy and polytherapy. In conclusion, the association of LTG with VAL does not modify pharmacokinetic parameters of the latter, and therefore does not affect dosage or serum concentrations.

Farm Hosp 1999; 23: 64-66

Correspondencia: Francisco Ferriols Lisart. Castan Tobeñas, 51, 14. 46018 Valencia.

Fecha de recepción: 14-10-98

Nota: trabajo presentado parcialmente como comunicación en forma de póster en el XLIII Congreso de la SEFH. Granada, octubre de 1998.

Farm Hosp 1999;23:64-66

INTRODUCCIÓN

Los recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia puede hacer creer que la epi-

lepsia es un problema clínico resuelto. Sin embargo, la epilepsia es una enfermedad con un elevado índice de prevalencia que afecta al 0,5-1,0 de la población, y el control total de la crisis sólo se logra por término medio en el 80 % de los casos, existiendo tipos concretos de epilepsia en los que apenas se disponen de alternativas terapéuticas válidas (1).

Generalmente los tratamientos antiepilépticos se cronifican en el tiempo, determinando la posible aparición de efectos tóxicos. La terapia anticonvulsionante, debido a la dificultad de controlar los procesos epilépticos mediante monoterapia, implica a menudo la combinación de fármacos que pueden incrementar tanto la efectividad del tratamiento como su posible toxicidad (2).

Durante los últimos años se han comercializado nuevos fármacos antiepilépticos, entre los cuales se encuentra la lamotrigina. Este fármaco parece que actúa inhibiendo la liberación neuronal de aminoácidos neuroexcitadores, como el ácido glutámico (1).

El **objetivo** de este estudio es determinar y cuantificar una posible interacción entre la lamotrigina y la farmacocinética del ácido valproico.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de 20 pacientes diagnosticados de epilepsia, independientemente del tipo, y que cumplieran las siguientes características.

1. Estar sometido a un tratamiento inicial con VAL, sin ningún otro tipo de fármaco que pudiese condicionar el perfil farmacocinético de este fármaco, con la existencia de controles analíticos de las concentraciones séricas de valproico y que se mantuviesen niveles estables durante un mínimo de tres meses.
2. Posteriormente, a estos pacientes se les debía haber administrado LTG, siendo el tratamiento antiepiléptico: LTG + VAL. Una vez iniciado el nuevo tratamiento debían existir controles analíticos de las concentraciones séricas de VAL, manteniéndose también en niveles estables durante un mínimo de tres meses.

Por tanto, los niveles séricos de VAL comparados proceden de los mismos pacientes que habían recibido inicialmente VAL y posteriormente VAL + LMT. La media de edad de los pacientes fue de 26,4 años para el grupo del VAL y de 27,6 para el grupo VAL + LTG.

La obtención de las muestras séricas se realizó durante la mañana, previamente a la administración de la primera dosis del día. Posteriormente, se centrifugaron las muestras durante 5' a 20.000 r.p.m., con el fin de obtener el suero. Este se congeló a -20°C hasta su determinación. Las determinaciones del fármaco en el suero se determinaron mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (TDX System®, Laboratorios Abbott). La evaluación y obtención de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante estimación bayesiana con el PKs® (Pharmacokinetic Systems, Abbot Diagnostic) en un modelo monocompartmental.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante el test del chi-cuadrado y la homogeneidad de los datos mediante la t de Student. Previamente, la homogeneidad de la dispersión fue verificada por el test de la F de Snedecor. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestran los resultados de los diferentes parámetros farmacocinéticos obtenidos para el VAL, ya sea como administración en monoterapia como cuando se administró junto con LMT.

Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables farmacocinéticas revisadas, ni entre las medias de las concentraciones obtenidas para ambos grupos ni en las dosis.

El ácido valproico es uno de los antiepilépticos tradicionales, utilizado generalmente como primera alternativa en el tratamiento de las crisis epilépticas. El VAL o dipropilacético es un antiepiléptico de amplio espectro debido a sus múltiples mecanismos de acción que provocan un incremento de los efectos gabérgicos, siendo generalmente bien tolerado (1, 2).

Sin embargo la existencia de crisis epilépticas refractarias a los antiepilépticos clásicos ha impulsado al di-

Tabla 1. Concentración plasmática del ácido valproico y sus constantes farmacocinéticas en ambos grupos. Los resultados se muestran como media \pm desviación estándar

	Valproico	Valproico + Lamotrigina	Nivel de significación (p)
Dosis Valproico/kg	25,86 \pm 11,88	25,66 \pm 10,26	N.S* (p = 0,7598)
Kel (l/hr)	0,053 \pm 0,018	0,052 \pm 0,02	N.S (p = 0,5250)
CL (l/hr)	0,488 \pm 0,181	0,506 \pm 0,147	N.S (p = 0,8523)
Vd (l/kg)	0,2002 \pm 0,0059	0,2001 \pm 0,0094	N.S (p = 0,4229)
T _{1/2} (hr)	14,7 \pm 4,5	15,57 \pm 5,6	N.S (p = 0,5012)
Concentración (mg/l)	71,28 \pm 15,76	74,88 \pm 18,42	N.S (p = 0,3999)

* N.S: no significativo, $P > 0,05$.

seño de nuevos agentes terapéuticos, entre los que se encuentra el LTG. El desarrollo de estos fármacos se ha realizado principalmente de forma empírica, basándose en el intento de modificar el tono de los neurotransmisores implicados en la aparición de las crisis epilépticas, es decir facilitando el tono gabérgico o reduciendo el tono glutaminérgico. Estos nuevos fármacos se caracterizan por presentar una buena tolerancia, aunque se han descrito algunas reacciones idiosincráticas graves, y por poseer una menor capacidad de interactuar con otros fármacos (2). No obstante, no se ha podido establecer su papel como primera opción de tratamiento, por lo que se debe administrar asociado a alguno de los antiepilépticos clásicos (valproico, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina).

Las interacciones entre los fármacos antiepilépticos representan un problema desde el punto de vista clínico, y ha ido aumentando conforme se incrementaba el arsenal farmacológico de este grupo farmacoterapéutico (3). La mayoría de las interacciones son de tipo farmacocinético e implican la modificación del metabolismo del fármaco. La mayor o menor capacidad del fármaco para interactuar es función de sus características metabólicas y de su actividad sobre el citocromo p-450 (4, 5).

Los resultados obtenidos muestran que el LMT no interactúa, farmacocinéticamente, con VAL. Estos resultados reafirman las conclusiones de otros trabajos donde se observa que LMT no altera los sistemas enzimáticos hepáticos por lo que no modifica los procesos de metabolización a los que se ven sometido los diferentes fármacos (6, 7). Sin embargo, los estudios realizados por Elwes et al (3) y Eriksson et al (4) si detectan

una posible interacción del VAL sobre la farmacocinética de LMT al inhibir el proceso de glucuronidación, incrementando la vida media del fármaco. En conclusión, la asociación de LMT a los tratamientos con VAL no modifica significativamente los parámetros farmacocinéticos de este, y por tan no afecta a su posología y a las concentraciones séricas alcanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferriols F, Rodilla F, Ferriols R, Magraner J. Revisión de los nuevos antiepilépticos en su aplicación clínica. *Farm Hosp* 1995;19:127-32.
2. Anderson GD, Yau MK, Gidal BE. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:145-56.
3. Elwes RD, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinetic* 1996;30:403-15.
4. Eriksson AS, Hoppu K, Negardh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:769-73.
5. Ferrie CD, Panayiotopoulos CP. Therapeutic interaction of lamotrigine and sodium valproate in intractable myoclonic epilepsy. *Seizure* 1994;3:157-9.
6. Riva R, Albani F, Contin M, Beruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinetic* 1996;31:470-93.
7. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinetic* 1996;31:309-24.