



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EVENTOS ADVERSOS EN TRATAMIENTO CON LAMOTRIGINA EN  
ESQUEMAS DE MONOTERAPIA Y POLITERAPIA EN PACIENTES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ARTURO LÓPEZ HERNÁNDEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Helgi Helen Jung Cook**  
**VOCAL:**               **Profesor: Liz Jannet Medina Reyes**  
**SECRETARIO:**       **Profesor: María de Lourdes Mayet Cruz**  
**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Kenneth Rubio Carrasco**  
**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Cecilia Franco Rodriguez**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DRA. HELGI HELEN JUNG COOK**

**SUSTENTANTE:**

**ARTURO LÓPEZ HERNÁNDEZ**

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre Alicia Hernández Luna y a mi padre Arturo López Martín del Campo por su amor y constante apoyo en mi vida, que han sido mi ejemplo, guía y soporte, y que han permitido desarrollarme como ser humano e ir más allá de mis límites, por lo que estoy infinitamente agradecido.

A mis hermanas Artali López Hernández, Marilu López Hernández y hermano Diego López Hernández, por estar siempre a mi lado y su apoyo constante, porque sé que siempre podré contar con ellos.

A la Dra. Helgi Jung Cook, por todo el apoyo brindado para concluir este proyecto, por todas sus enseñanzas desde que tome la clase de biofarmacia, el servicio social y ahora mi proyecto de tesis, y sobre todo por su calidez humana, ha sido un ejemplo para mi vida profesional.

Al honorable jurado, por su apoyo y contribución a este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, porque me ha formado académicamente y en especial a la Facultad de Química, que me ha dado la oportunidad de formarme y poder contribuir al desarrollo del país.

Al laboratorio de Neuropsicofarmacología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que permitió por primera vez aplicar los conocimientos en la vida diaria, en especial a la Dra. Iliana González, por su apoyo y confianza durante mi estancia en el laboratorio.

A mis amigos que me acompañaron durante la carrera, que hicieron que esta etapa de mi vida haya sido divertida.

Al equipo de regulatorios de Novartis OTC, donde comencé una nueva etapa de mi vida, a Judith García por todas sus enseñanzas y por su calidez humana, a Erika Cabrera igualmente por todas sus enseñanza y paciencia, y especialmente a Margarita Rodríguez por su apoyo, confianza y enseñanzas desde ese entonces y hasta el presente, ya que me ha permitido desarrollarme profesionalmente. A mi amiga Pamela que juntos emprendimos esta nueva aventura, una gran experiencia.

A mis colegas pero sobre todo a mis amigas que encontré en el equipo de regulatorio de Genomma; Fabi, Lupita e Ibett, que han hecho que mi desarrollo profesional sea muy divertido, gracias por su amistad, apoyo y enseñanzas.

## **ÍNDICE**

1.	Introducción y Objetivo	1
2.	Generalidades	3
2.1	Definición	3
2.2	Epidemiología	3
2.3	Etiología	3
2.4	Factores que precipitan las crisis	4
2.5	Clasificación y manifestaciones clínicas	4
2.6	Tratamiento	9
2.7	Tratamiento de la epilepsia mediante cirugía	12
2.8	Lamotrigina	13
2.8.1	Indicaciones terapéuticas	13
2.8.2	Mecanismo de acción	13
2.8.3	Farmacocinética	14
2.8.4	Interacciones	15
2.8.5	Eficacia	16
2.8.6	Reacciones Adversas y Tolerancia	18
2.8.7	Farmacovigilancia	22
3.	Metodología	24
4.	Resultados y discusión	26
4.1	Población bajo estudio	26
4.2	Tipo de tratamiento	26
4.3	Reacciones adversas	27

4.4 Niveles plasmáticos de LTG y su relación con las reacciones adversas	36
4.5 Análisis de la seguridad de las combinaciones	38
5. Conclusiones	46
6. Referencias	47
7. Anexo I	54

## **1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes, que afecta a 50 millones de personas en el mundo. En México el 2% de la población se ve afectada por esta enfermedad.

El objetivo farmacológico del tratamiento de la epilepsia es evitar las crisis, reducir al mínimo los efectos adversos de los medicamentos y conseguir la máxima calidad de vida del paciente. Para el tratamiento de esta enfermedad, la monoterapia es la primera elección, sin embargo, solamente el 70% de los pacientes logra tener un control adecuado de las crisis. En estos casos se requiere la combinación de antiepilépticos.

Los fármacos antiepilépticos clásicos o también llamados de primera generación fueron aprobados entre los años 40 y 60 y son fenobarbital (PBT), fenitoína (PHE), primidona, carbamazepina (CBZ), etosuximida, clonazepam y clobazam. A partir del año 1990 se comercializaron nuevos antiepilépticos conocidos como de segunda generación. Estos son: vigabatrina, lamotrigina (LTG), gabapentina, topiramato, tiagabina, oxcarbamazepina (OXC), levetiracetam, pregabalina y zonisamida.

La LTG es un medicamento ampliamente utilizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). Está indicado en monoterapia o como fármaco adjunto para el tratamiento de las crisis parciales y generalizadas incluyendo, crisis tónico-clónicas y las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

Una de las preocupaciones constantes en la atención de pacientes con epilepsia, es la presencia de reacciones adversas. A pesar del extenso uso de la LTG, a la fecha no se ha

recopilado la información de las reacciones adversas que presentan los pacientes que asisten a consulta en el INNN, por lo que se llevó a cabo el presente trabajo, cuyo objetivo fue:

- Calcular y comparar la frecuencia de aparición de sospechas de reacciones adversas en pacientes con diagnóstico de epilepsia bajo tratamiento con LTG en el INNN con lo reportado en la literatura en otras poblaciones.



## **2. GENERALIDADES**

### **2.1 Definición**

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica de etiología diversa, caracterizada por diferentes tipos de crisis recurrentes que varían ampliamente en la severidad, apariencia, causa, consecuencias y manejo.

Las crisis epilépticas son manifestaciones clínicas resultantes de la descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas en el cerebro. Las manifestaciones clínicas consisten en fenómenos anormales súbitos y transitorios que pueden incluir alteraciones de la conciencia, motoras, sensoriales, autonómicas, o episodios de naturaleza psíquica, percibidos por el paciente o por un observador<sup>1</sup>.

### **2.2 Epidemiología**

En el mundo existen aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia. Cerca del 80% de los pacientes proceden de países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. La cantidad de personas que presentan esta enfermedad es uno de los argumentos para considerarla un problema de salud pública. En México, en diversos estudios se ha encontrado una prevalencia de epilepsia que va de 6.8 a 20.3 por cada 1,000 personas en riesgo<sup>1</sup>.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN) en 2008 alrededor de 540 pacientes con epilepsia fueron tratados por primera vez en la consulta externa<sup>1</sup>.

### **2.3 Etiología**

Se han hecho numerosos estudios descriptivos sobre las causas de la epilepsia. En ellos se ha encontrado una clara variación etiológica. El tipo más frecuente (6 de cada 10 casos) es la

epilepsia idiopática, es decir, la que no tiene una causa identificable. En muchos casos hay alteraciones genéticas subyacentes. La epilepsia con causas conocidas se denomina epilepsia secundaria o sintomática. Dichas causas pueden consistir en: daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales (asfixia o traumatismos durante el parto, bajo peso al nacer), malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas, traumatismos craneoencefálicos graves, accidentes vasculares cerebrales que privan al cerebro de oxígeno, infecciones cerebrales como las meningitis y encefalitis o la neurocisticercosis, algunos síndromes genéticos o los tumores cerebrales.

#### **2.4 Factores que precipitan las crisis.**

Se han detectado diversos factores que precipitan las crisis en pacientes susceptibles. El sueño, la privación del sueño, estimulación sensorial y estrés emocional puede incrementar la frecuencia de las crisis. Los cambios en los niveles hormonales que ocurren durante los periodos menstruales, la pubertad o el embarazo han sido asociados con el inicio o incremento en la frecuencia de las crisis. Algunas sustancias como teofilina, alcohol, altas dosis de fenotiazinas, antidepresivos y drogas de abuso han sido asociadas a crisis provocadas.

#### **2.5 Clasificación y manifestaciones clínicas**

La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas combina la descripción clínica con los descubrimientos electrofisiológicos para clasificar las crisis epilépticas. Las crisis se dividen en dos grupos: en crisis parciales y crisis generalizadas<sup>3</sup>.

Las crisis parciales son aquellas en las que la descarga epiléptica se inicia en un hemisferio del cerebro dando como resultado una manifestación asimétrica motora, estas se manifiestan como alteraciones en las funciones motoras, sensoriales o con síntomas somatosensoriales o

automatismos. Las crisis parciales sin pérdida de la conciencia son clasificadas como parciales simples y las crisis con alteraciones de la conciencia son descritas como parciales complejas, donde el paciente presenta automatismos, periodos con pérdida de la memoria o aberraciones del comportamiento.

Las crisis generalizadas son aquellas en las que la descarga epiléptica afecta desde el inicio a toda la superficie cerebral. De acuerdo a las manifestaciones clínicas las crisis generalizadas se clasifican en ausencias, mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas, atónicas y espasmos infantiles. Todas ellas cursan con pérdida de conciencia y las manifestaciones motoras son bilaterales. Una crisis parcial que se convierte en generalizada es denominada como crisis secundaria generalizada. En la tabla 1, se presenta la clasificación de acuerdo a la Liga Internacional de la Epilepsia.

**Tabla 1.** Clasificación de crisis convulsivas de acuerdo a la Liga Internacional de la Epilepsia.

## **1. Crisis parciales o focales**

### 1.a. Crisis parciales simples

1.A.1 Con signos motores

1.A.2 Con síntomas somatomotores o sensoriales especiales

1.A.3 Con signos o síntomas autonómicos

1.A.4 Con síntomas psíquicos

### 1.b. Crisis parciales complejas

1.B.1 Crisis parciales simples seguidas de alteración de la conciencia

1.B.2 Con empeoramiento de la conciencia desde el inicio

### 1.c. Crisis parciales con evolución secundaria hacia crisis generalizadas

1.C.1 Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas

1.C.2 Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas

1.C.3 Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después a crisis generalizadas

## **2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsiva)**

## 2.A Crisis de ausencia

### 2.A.1 Ausencias típicas

### 2.A.2 Ausencias atípicas

## 2.B Crisis mioclónicas

## 2.C Crisis clónicas

## 2.D Crisis tónicas

## 2.E Crisis tónico-clónicas

## 2.F Crisis atónicas (crisis astáticas)

### **3. Crisis epilépticas inclasificables**

La Clasificación Internacional de Epilepsia y Síndromes Epilépticos, agrega componentes como la edad de inicio de las crisis, desarrollo intelectual, descubrimientos en la examinación neurológica y resultados de estudios de neuroimagen para definir un síndrome epiléptico de forma más exacta. Un síndrome puede incluir uno o diferentes tipos de crisis. El tipo de síndrome depende de tipo de crisis y la etiología. De acuerdo a la etiología, un síndrome puede ser idiopático, sintomático, criptogénico o desconocido. Un síndrome epiléptico es idiopático cuando la causa es genética. Un síndrome es sintomático cuando la causa es derivada de un daño cerebral o causa subyacente conocida. Un síndrome criptogénico es asumido como sintomático, debido a que existe un daño, sin embargo, la causa es desconocida. Un síndrome desconocido es cuando la causa no puede ser identificada.

**Tabla 2.** Clasificación Internacional de los síndromes epilépticos y de las enfermedades relacionadas con crisis

**1. Relacionados con la localización**

1.A. Idiopática (primaria)

1.A.1 Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales

1.A.2 Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales

1.A.3 Epilepsia de la lectura primaria

1.B. Sintomáticas (secundarias)

1.B.1 Epilepsias del lóbulo temporal

1.B.2 Epilepsias del lóbulo frontal

1.B.3 Epilepsias del lóbulo parietal

1.B.4 Epilepsias del lóbulo occipital

1.B.5 Epilepsia progresiva parcial continua de la infancia caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación

1.C. Criptogénicas definidas por:

1.C.1 Tipo de crisis

1.C.2 Síntomas clínicos

1.C.3 Etiología

1.C.4 Localización anatómica

**2. Generalizadas**

2.A. Idiopáticas (primarias)

2.A.1 Convulsiones neonatales benignas familiares

2.A.2 Convulsiones neonatales benignas

2.A.3 Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

2.A.4 Epilepsia de ausencia de la infancia

2.A.5 Epilepsia de ausencia juvenil

2.A.6 Epilepsia mioclónica juvenil

2.A.7 Epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar

2.A.8 Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

2.A.9 Epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación

## 2.B. Epilepsias criptogénicas o sintomáticas

2.B.1 Síndrome de West

2.B.2 Síndrome de Lennox-Gastaut

2.B.3 Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas

2.B.4 Epilepsia con crisis de ausencia mioclónicas

## 2.C. Epilepsias sintomáticas (secundarias)

2.C.1 De etiología inespecífica

2.C.1.1 Encefalopatía mioclónica temprana

2.C.1.2 Encefalopatía epiléptica temprana de la infancia con salvas de supresión en el EEG

2.C.1.3 Otras epilepsias generalizadas sintomáticas

2.D Síndromes específicos que entre sus síntomas tienen crisis epilépticas

## 3. Epilepsias indeterminadas

3.A. Con crisis generalizadas y focales

3.A.1 Crisis neonatales

3.A.2 Epilepsia mioclónica severa en la infancia

3.A.3 Epilepsia con actividad punta-onda continua durante la fase de sueño

3.A.4 Afasia epiléptica adquirida (S. de Landau-Kleffner)

3.A.5 Otras epilepsias indeterminadas

3.B Sin claras crisis focales o generalizadas

## 4. Síndromes especiales

4.A. Crisis relacionadas con determinadas situaciones

4.A.1 Convulsiones febriles

4.A.2 Crisis aisladas o "status" epilépticos aislados

4.A.3 Crisis que ocurren cuando hay un evento agudo tóxico (alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetósica, etc.)

## 2.6 Tratamiento

El enfoque principal es el diagnóstico temprano y el acceso al tratamiento oportuno para prevenir la aparición de las crisis y evitar el incremento en la morbilidad o incluso en la mortalidad por la enfermedad<sup>1</sup>. El diagnóstico acertado del tipo de crisis, también es muy importante, ya que ello afecta la opción terapéutica, el pronóstico y la atención al paciente.

Una vez establecido el diagnóstico, el objetivo principal del tratamiento es la eliminación de las crisis y el menor número de reacciones adversas para lograr una óptima calidad de vida<sup>3</sup>.

A pesar de que no existe un consenso sobre si se debe de iniciar o no el tratamiento después de una crisis única, se debe valorar el riesgo de recurrencia que presenta el paciente. En general, se recomienda utilizar un fármaco antiepiléptico (FAE) después de una primera crisis, si el paciente presentó crisis mioclónicas, de ausencia o crisis parciales, cuando el electroencefalograma muestra actividad epiléptica, si el paciente tiene déficit neurológico congénito o en aquellos pacientes en los cuales el riesgo de recurrencia es inaceptable<sup>1</sup>.

El antiepiléptico se selecciona de acuerdo al tipo de crisis, el síndrome epiléptico, la medicación concomitante, las comorbilidades, el estilo de vida, la edad, el perfil de seguridad del medicamento<sup>4</sup>, la tasa de retención del antiepiléptico<sup>5</sup> y las preferencias del paciente y su familia.

Al empezar el tratamiento con antiepilépticos, se prefiere la monoterapia debido a que la politerapia aumenta el riesgo de aparición de reacciones adversas y de interacciones medicamentosas, incrementa el costo de la terapia y reduce la adherencia del paciente al tratamiento. Se ha reportado que el 50% al 70% de los pacientes con epilepsia pueden ser tratados con un solo fármaco<sup>3</sup>. Los médicos pueden tratar con diferentes medicamentos en

monoterapia hasta identificar el que proporciona el mejor balance entre eficacia y tolerabilidad<sup>6</sup>.

Sin embargo, se estima que un 35% de los pacientes no tiene un control satisfactorio en monoterapia, de estos, sólo un 10% son controlados con dos antiepilépticos y los restantes seguirán sin un buen control a pesar del uso de varios fármacos<sup>3</sup>.

La Guía de Práctica Clínica del Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto recomienda iniciar el tratamiento de acuerdo al tipo de crisis presentada, de acuerdo a lo indicado en la tabla 3.

**Tabla 3.** Elección de fármacos antiepilépticos de acuerdo al tipo de crisis.

<b>Tipo de crisis</b>	<b>FAEs de primera elección</b>	<b>FAEs de segunda elección</b>	<b>Otros FAEs que pueden considerarse</b>	<b>FAEs que deben evitarse (pueden empeorar las crisis)</b>
<b>Generalizadas tónico-clónicas</b>	Carbamazepina Lamotrigina Valproato Topiramato	Clobazam Levetiracetam Oxcarbamazepina	Acetazolamida Clonazepam Fenobarbital Fenitoina Primidona	Vigabatrina
<b>Ausencia</b>	Etosuximida Lamotrigina Valproato	Clobazam Clonazepam Topiramato		Carbamazepina Gabapentina Oxcarbamazepina Vigabatrina
<b>Mioclónica</b>	Valproato Topiramato	Clobazam Clonazepam Lamotrigina Levetiracetam Topiramato		Carbamazepina Gabapentina Oxcarbamazepina Vigabatrina
<b>Tónica</b>	Lamotrigina	Clobazam	Acetazolamida	Carbamazepina



	Valproato	Clonazepam	Fenobarbital	Oxcarbamazepina
		Levetiracetam	Fenitoina	
		Topiramato	Primidona	
<b>Atónica</b>	Lamotrigina	Clobazam	Acetazolamida	Carbamazepina
	Valproato	Clonazepam	Fenobarbital	Oxcarbamazepina
		Levetiracetam	Primidona	Fenitoina
		Topiramato		
<b>Parciales simples y complejas con/sin generalización secundaria</b>	Carbamazepina	Clobazam	Acetazolamida	
	Lamotrigina	Gabapentina	Clonazepam	
	Oxcarbamazepina	Levetiracetam	Fenobarbital	
	Valproato	Fenitoina	Primidona	
	Topiramato			

En el caso de la politerapia, algunos estudios han demostrado que la aparición de reacciones adversas está relacionada con la carga de antiepilépticos más que con el número de FAEs utilizados<sup>32</sup> (la carga de antiepilépticos se calcula; primero dividiendo la dosis diaria prescrita (PDD) por el médico entre la dosis diaria definida (DDD) de cada uno de los antiepilépticos, posteriormente se suman los resultados obtenidos, la dosis diaria definida se define como la dosis de mantenimiento promedio por día para un medicamento utilizado para su principal indicación en adultos).

La evidencia experimental y clínica que apoye la politerapia racional es escasa y no existen recomendaciones sobre posibles combinaciones de antiepilépticos para el tratamiento de ciertas formas de epilepsia. La combinación ideal de antiepilépticos está enfocada a tener un efecto sinérgico en términos de eficacia y con toxicidad infraaditiva<sup>34</sup>. Hasta el momento, la única asociación con un efecto antiepiléptico sinérgico bien estudiado es el Valproato (VPA) con LTG para el tratamiento de las crisis parciales. Algunos estudios han mostrado que la

combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción es más efectiva que la combinación de fármacos con el mismo mecanismo de acción. Se recomienda combinar antiepilépticos cuando el tratamiento en monoterapia ha fallado varias veces, especialmente en pacientes con crisis frecuentes o severas<sup>37</sup>. Sin embargo, se debe evitar la politerapia innecesaria en pacientes que pueden ser tratados con un solo fármaco<sup>36</sup>.

Una vez que el plan terapéutico se ha establecido, la educación al paciente es de suma importancia para el apego al tratamiento. Asegurar que el paciente ha entendido el proceso del aumento gradual de dosis, el periodo de mantenimiento así como la posibilidad de aparición de reacciones adversas, determinará la adherencia al tratamiento y por lo tanto el éxito del tratamiento. La falta de adherencia puede ser la causa más común de la falla del tratamiento. Se estima que el 60% de los pacientes con epilepsia no se adhieren a su tratamiento<sup>3</sup>.

## **2.7 Tratamiento de la epilepsia mediante cirugía**

La cirugía es una alternativa al tratamiento en aquellos pacientes con epilepsia fármaco-resistente. Para dicho tratamiento el paciente debe ser sometido a una rigurosa evaluación pre-quirúrgica. La cirugía es considerada para los pacientes que tienen epilepsia con las siguientes características:

- El que ha sido tratado con medicamentos sin llegar a obtener una mejoría esperada.
- En individuos cuyas crisis convulsivas están limitadas a un solo hemisferio.
- En individuos en los cuales el foco epileptogénico puede ser removido sin dañar una función importante como el habla, memoria o la vista.

La seguridad que permiten las nuevas técnicas de diagnóstico hace que la cirugía de la epilepsia no sea una técnica de última elección sino un tratamiento más, que en algunos

casos estará indicado tempranamente. Por ejemplo, los pacientes con epilepsia temporal con esclerosis de hipocampo o lesión, especialmente si es del lóbulo temporal derecho, son óptimos candidatos a cirugía y esta se puede indicar cuando el paciente no haya sido controlado con dos o tres fármacos antiepilépticos. Aún cuando este tipo de operaciones detenga por completo las crisis epilépticas, es importante que se sigan tomando medicamentos durante un cierto tiempo, para darle tiempo al cerebro de readaptarse. Los médicos generalmente recomiendan que se sigan tomando los medicamentos durante 2 años después de una cirugía exitosa, para evitar la ocurrencia de nuevas crisis<sup>66</sup>.

## **2.8 Lamotrigina**

La LTG (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina), es una feniltriazina. Fue introducida en la práctica clínica en 1990, originalmente fue aprobada como antiepiléptico, actualmente se emplea también para el tratamiento del trastorno bipolar<sup>7</sup>.

**2.8.1 Indicaciones Terapéuticas.** De acuerdo a la Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto, la LTG es considerada como un fármaco antiepiléptico de primera elección para el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias, tónica, atónica y crisis parciales simples y complejas con/sin generalización secundaria<sup>1</sup>. La LTG también está indicada como fármaco adjunto para los siguientes tipos de crisis en pacientes mayores de 2 años: crisis parciales y crisis generalizadas en el síndrome de Lennox-Gastaut<sup>9</sup>.

**2.8.2 Mecanismo de acción.** La LTG inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, estabilizando las membranas neuronales y modulando la liberación presináptica de los aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato. Es poco probable que este sea el único mecanismo por el cual ejerza su acción antiepiléptica, debido a que la LTG tiene un

mayor espectro para el tratamiento de diferentes tipos de crisis que otros FAEs con el mismo mecanismo. Otro mecanismo que se ha propuesto, establece que la LTG inhibe los canales de calcio activados por voltaje<sup>3,7</sup>.

**2.8.3 Farmacocinética.** La LTG se absorbe completamente y rápidamente a través del tracto gastrointestinal, con un metabolismo de primer paso despreciable, tiene una biodisponibilidad del 98%<sup>3</sup>. Presenta una cinética lineal de absorción. Los alimentos no afectan significativamente su absorción. Después de su administración oral, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) oscila entre 1.4-4.8 h. Los niveles plasmáticos de la LTG para alcanzar la concentración efectiva son de 4 a 20 µg/mL. El volumen de distribución (V<sub>d</sub>/F) después de la administración oral es de 0.9-1.3 L/kg<sup>8,9</sup>. El volumen de distribución es independiente de la dosis y es similar después de una dosis única o de múltiples dosis tanto en pacientes con epilepsia o voluntarios sanos. La LTG se une aproximadamente un 55% a proteínas plasmáticas<sup>8</sup>, principalmente a albúmina, esta proporción de unión a proteínas plasmáticas no tienen implicaciones clínicas significativas, la LTG no desplaza a otros antiepilépticos como son la CBZ, PHE o PBT de los sitios de unión a proteínas. La vida media (t<sub>1/2</sub>) de la LTG varía de 14 a 50 h<sup>8</sup>, cuando se administra en monoterapia. Los antiepilépticos inductores enzimáticos, reducen la vida media de la LTG en un 50%, mientras que los inhibidores enzimáticos como el VPA duplican la vida media a 59 h, en la tabla 4 se muestra los fármacos que inhiben o inducen el metabolismo de la LTG. La LTG se metaboliza principalmente por la conjugación con ácido glucorónico. El principal metabolito es el conjugado 2-N-glucorónido, el cual es inactivo. En voluntarios sanos, el 70% de la dosis administrada de forma oral se recupera en la orina, del cual un 10% se excreta en forma inalterada y el otro 90% se excreta como 2-N-glucorónido<sup>8</sup>. La LTG induce su propio

metabolismo, reduciendo un 25% la  $t_{1/2}$  y aumenta un 37% el aclaramiento (Cl/F)<sup>9</sup>, este efecto es modesto y tiene poca probabilidad de tener alguna consecuencia clínica significativa.

**2.8.4 Interacciones.** La UDP-glucuronil transferasa es la enzima responsable del metabolismo de la LTG. No hay evidencia que la LTG cause inducción o inhibición de las enzimas oxidativas hepáticas responsables del metabolismo de otros fármacos, ni interacciones entre la LTG y el metabolismo de otros fármacos por el citocromo P450. En la tabla 4 se presentan los efectos de otros fármacos en la glucuronidación de la LTG. El VPA, reduce el metabolismo de la LTG y aumenta el doble la vida media, por la inhibición de su glucuronidación. Por otro lado, ciertos antiepilépticos como la PHE, CBZ, PBT y primidona, inducen el metabolismo de la LTG por la vía de glucuronidación.

**Tabla 4.** Efecto de diferentes fármacos en la glucuronidación de la LTG.

<b>Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de LTG</b>	<b>Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de LTG</b>	<b>Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de LTG</b>
Valproato	Fenitoína	Oxcarbamazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbital	Gabapentina
	Primidona	Levetiracetam
	Rifampicina	Pregabalina
	Lopinavir / ritonavir	Topiramato
	Etinilestradiol / levonorgestrel (combinación)	Zonisamida
	Atazanavir / ritonavir	Litio

**2.8.5 Eficacia.** La LTG es un antiepiléptico de amplio espectro. Es eficaz en el tratamiento de crisis parciales así como de diferentes tipos de crisis generalizadas, ya sea en mono o politerapia. La LTG presenta una eficacia similar a antiepilépticos tradicionales como la CBZ y la PHE en monoterapia.

En un estudio doble ciego, aleatorio, placebo controlado en pacientes con crisis primarias generalizadas tónico-clónicas en tratamiento con LTG (58 LTG, 59 placebo), el promedio de la reducción en la frecuencia de crisis con el tratamiento con LTG fue de 81.9% y para el placebo fue de 43.0%. Una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis fue observada en 72% de los pacientes tratados con LTG y en 49% de los pacientes que recibieron placebo<sup>7</sup>.

En un estudio abierto donde se describió el uso de la LTG por un periodo de 2 años en pacientes adultos y niños con epilepsia de difícil control y con terapia con otros antiepilépticos, se encontró que el 35% de los pacientes no presentaron crisis al final del periodo de evaluación. La LTG fue especialmente eficaz para el tratamiento de crisis primarias resistentes, crisis generalizadas, crisis parciales complejas, crisis ocasionadas por daño cerebral y síndrome de Lennox-Gastaut. De los 147 pacientes que terminaron el estudio; se retiraron 51% de los fármacos concomitantes y fue posible reducir la dosis del 19% de los fármacos concomitantes<sup>11</sup>.

En otro estudio abierto a largo plazo por 6 años se evaluó la seguridad y eficacia de la LTG utilizada como fármaco adjunto o en monoterapia en pacientes adultos con epilepsia. Los médicos clasificaron el estado clínico de los pacientes al final del seguimiento, 36% de los pacientes presentaron una marcada a moderada mejoría y 22% presentó una mejoría media en el control de las crisis (parciales, complejas, secundarias generalizadas y múltiples)<sup>10</sup>.

En un estudio controlado aleatorio, doble ciego con placebo, en pacientes con crisis parciales resistentes, 15 de los 23 pacientes que se incluyeron en el estudio que usaron LTG por 8 semanas en terapia concomitante presentaron una mejoría, al reducir la frecuencia de crisis totales, en 7 pacientes la reducción fue en más del 50%, considerando que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron resistentes por lo menos a 2 antiepilépticos de primera elección<sup>12</sup>.

En un estudio abierto donde se comparó la eficacia y tolerabilidad de la LTG en pacientes con diferentes tipos de crisis (parciales, complejas, secundarias generalizadas y generalizadas) en monoterapia con respecto a antiepilépticos convencionales en monoterapia por 24 semanas, el promedio de la reducción en la frecuencia de crisis con el uso de LTG fue mayor (53%) que con otros FAEs (CBZ, PHE, VPA) 32%<sup>6</sup>. Sin embargo, estudios han demostrado que la PHE, CBZ, VPA, LTG y OXC son similarmente eficaces para el tratamiento de crisis parciales y generalizadas<sup>1</sup>.

La conversión a monoterapia con LTG está indicada en adultos con crisis parciales que están siendo tratados con CBZ, PHE, PBT, primidona o VPA<sup>9</sup>. De acuerdo a la información para prescribir de Lamictal®, la seguridad y eficacia de LTG no ha sido establecida en los siguientes casos:

- En monoterapia como tratamiento inicial.
- Cambio a LTG en monoterapia a partir de antiepilépticos que no sean CBZ, PHE, PBT, primidona o VPA.
- Conversión a LTG en monoterapia a partir de la politerapia<sup>9</sup>.

De igual forma se ha encontrado que la LTG es efectiva en la reducción de la frecuencia de las crisis parciales refractarias y generalizadas tónico-clónicas de reciente diagnóstico o no,

en monoterapia o en forma concomitante con otros antiepilépticos<sup>4</sup>. En un estudio comparativo abierto multicéntrico entre monoterapia con LTG a dos dosis diferentes de mantenimiento (100 mg y 200 mg) y CBZ (600 mg), en pacientes sin tratamiento previo, reciente diagnóstico y con crisis generalizadas tónico-clónicas, realizado en 56 centros de Europa y Australia, no se encontró diferencia significativa en la eficacia de los tres tratamientos, sin embargo, el tratamiento con la dosis más alta de LTG presentó el menor riesgo para la retirada del medicamento, por lo que un mayor número de pacientes pudieron finalizar el tratamiento a 200 mg de mantenimiento con LTG, esto refleja más que una mayor eficacia, una mejor tolerancia por la menor incidencia de reacciones adversas (55% con LTG frente a 66% con CBZ)<sup>4</sup>.

### **2.8.6 Reacciones Adversas y Tolerancia**

Los antiepilépticos de segunda generación, como la LTG han mostrado ser mejor tolerados y producir menores reacciones adversas e interacciones a largo plazo. En un estudio de seguimiento a largo plazo por 6 años del uso de LTG, se encontró que el abandono del estudio por la aparición de reacciones adversas fue del 5%, los eventos más comunes fueron mareo, dolor de cabeza, rash y somnolencia; todos resueltos sin secuelas<sup>10</sup>. Las reacciones adversas observadas durante el estudio a largo plazo no difieren de las que se han encontrado a corto plazo.

En otro estudio, donde se comparó el tratamiento en monoterapia entre la LTG y otros antiepilépticos de primera generación (CBZ, PHE y VPA), se encontró que la razón de abandono del tratamiento de la LTG fue por la aparición de reacciones adversas, la náusea y el rash fueron las reacciones adversas más reportadas, sin embargo, el porcentaje de



descontinuación por reacciones adversas fue menor con respecto a los otros fármacos, siendo de 16% para la LTG y de 26% para los otros fármacos<sup>6</sup>.

Se han identificado once reacciones adversas sobre el sistema nervioso central, asociados al uso de LTG: ataxia, deterioro cognitivo, depresión, mareo, diplopía, fatiga, dolor de cabeza, psicosis, somnolencia, tremor y vértigo. En un meta-análisis de estudios controlados con placebo, se encontró que el mareo, ataxia y diplopía fueron significativamente más frecuentes en pacientes tratados con LTG y que estas reacciones adversas están relacionados con la dosis<sup>13</sup>. En el mismo meta-análisis, no se encontró relación significativa entre la somnolencia y el uso de este fármaco. El mareo, ataxia y diplopía usualmente son considerados como reacciones adversas no serias y transitorias, sin embargo, pueden favorecer la aparición de otras reacciones con consecuencias serias. En un meta-análisis se estudió el impacto de los nuevos antiepilépticos en el riesgo de padecer desbalances y caídas. Se encontró que la LTG es el segundo FAE con mayor riesgo de producir ataxia<sup>16</sup>, lo que afecta el balance del paciente y aumenta el riesgo de caídas, lo cual es particularmente serio en adultos mayores con alto riesgo de sufrir fracturas.

Las reacciones adversas asociadas con el uso de LTG, son producidas probablemente porque afectan la función vestibulo-cerebelo, esto resulta en una disfunción en el tronco cerebral y del cerebelo, reflejándose en desordenes de la posición erguida y marcha (ataxia, disminución de la coordinación, mareo y vértigo) y desordenes de la motricidad ocular (diplopía, oscilopsia y nistagmus). Otras reacciones adversas que se han reportado sin relación neurológica son la náusea<sup>6</sup>.

Los efectos adversos cutáneos se presentan en el 3% - 10% de los pacientes<sup>14</sup>. La LTG puede causar rash, que usualmente aparece en las primeras 3 o 4 semanas de iniciado el

tratamiento<sup>3</sup>. Se calcula que el riesgo de aparición de rash es similar al de otros antiepilépticos como la CBZ y PHE, y este riesgo puede ser disminuido si el tratamiento se adhiere a las recomendaciones de dosis<sup>10</sup>, ya que esto permite desensibilizar gradualmente el sistema inmune. El rash puede desaparecer y continuarse la terapia, sin embargo, en algunos pacientes, este efecto adverso puede ser muy serio, ya que puede producir la muerte del paciente, ya que se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica<sup>13,14</sup>, cuya mortalidad es alta. Algunos factores de riesgo se han identificado como es el uso concomitante de VPA<sup>14</sup>, el uso de dosis más altas de las recomendadas y un aumento rápido de la dosis.

Considerando que los antiepilépticos pueden ser usados de forma crónica, la tasa de adherencia es un factor importante al momento de la elección del tratamiento. La tasa de adherencia está relacionada con la eficacia y seguridad del antiepiléptico<sup>4</sup>. En un estudio comparativo de nuevos antiepilépticos, se encontró que la LTG posee la mayor tasa de adherencia, lo cual refleja un mayor perfil de seguridad sin que signifique necesariamente que sea más eficaz frente a otros antiepilépticos<sup>5</sup>.

Las principales reacciones adversas asociadas al uso de LTG, clasificadas de acuerdo al órgano-sistema afectado y sus frecuencias se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5.** Frecuencia de las reacciones adversas reportadas con el uso de la LTG. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles).<sup>9</sup>

<b>Clasificación Órgano-Sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos hematológicos y del sistema linfático.	Anormalidades hematológicas que incluye neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica y agranulocitosis. Linfoadenopatía	Muy raro  No conocida
Trastornos del sistema inmune	Síndrome de hipersensibilidad (incluye síntomas como fiebre, linfoadenopatía, edema facial, anomalidades sanguíneas y hepáticas, coagulación intravascular diseminada y fallo multi-orgánico.	Muy raro
Trastornos psiquiátricos	Agresividad, irritabilidad Confusión, alucinaciones, tics	Común  Muy raro
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Somnolencia, mareo, tremor, insomnio, agitación Ataxia Nistagmus Inestabilidad, desórdenes del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, incremento en la frecuencia de las crisis Meningitis aséptica	Muy Común  Común  No común  Raro  Muy Raro   Raro
Trastornos oculares	Diplopia, visión borrosa Conjuntivitis	No común  Raro

Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, diarrea, boca seca	Común
Trastornos Hepatobiliares	Fallo hepático, disfunción hepática, aumento de las pruebas de función hepática	Muy raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash Síndrome de Stevens–Johnson Necrólisis Epidérmica Tóxica	Muy común Raro Muy raro
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia Reacciones tipo lupus	Común Muy raro
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Cansancio, dolor, dolor de espalda	Común

### 2.8.7 Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

Una reacción adversa a un medicamento se define como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.

Una sospecha de reacción adversa se define como cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

Un evento adverso es cualquier ocurrencia médica indeseable que puede presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia  $<1/1000$ ) y de inicio tardío puesto que en ese momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos<sup>59</sup>.

### 3. **METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo; en pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, bajo tratamiento con LTG en monoterapia y politerapia, durante el periodo de 2012-2013.

Del expediente clínico se recolectaron los datos demográficos como edad y sexo del paciente; así como la dosis, el uso de antiepilépticos concomitantes y otros fármacos utilizados. Las sospechas de reacciones adversas referidas durante la consulta, fueron obtenidas a través del cuestionario que se muestra en el Anexo I.

De igual forma se recabaron los datos de los niveles plasmáticos de LTG, los cuales fueron analizados en el laboratorio de Neuropsicofarmacología.

Con la información obtenida se elaboró una base de datos y las sospechas de reacciones adversas fueron clasificadas de acuerdo al sistema o aparato afectado. Solamente se registró la aparición de la reacción adversa, sin valorar la severidad y la causalidad. Se calculó el promedio de frecuencia de aparición de las sospechas de reacciones adversas y se estudió la relación de esta frecuencia, con el número de antiepilépticos en los esquemas de tratamiento.

Se estudió el efecto de los antiepilépticos concomitantes en la concentración plasmática de la LTG, relacionando la dosis suministrada de VPA y CBZ con la concentración plasmática de la LTG y se estableció una posible relación con la aparición de ciertas reacciones adversas relacionadas con los niveles plasmáticos.

Finalmente, se comparó la frecuencia de las sospechas de reacciones adversas bajo los diferentes esquemas de tratamiento contra las sospechas de reacciones adversas de estudios

previos y reportados en la literatura y se estudió las diferencias encontradas en la frecuencia de aparición.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

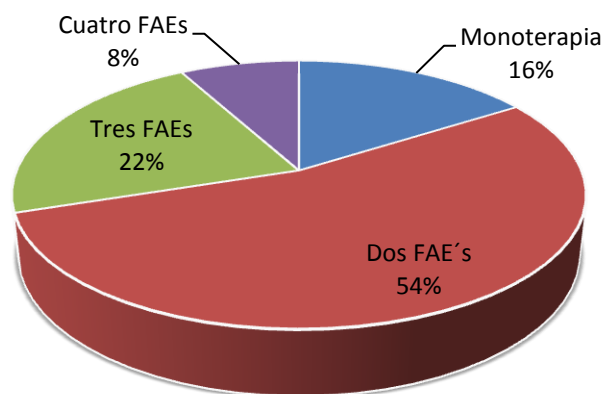
### 4.1 Población bajo estudio

El estudio se llevó a cabo en 50 pacientes bajo tratamiento con LTG en monoterapia y politerapia. La población estudiada consistió en 22 hombres y 28 mujeres. Los pacientes presentaban diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos.

### 4.2 Tipo de tratamiento

El tipo de tratamiento se estableció con base al tipo de crisis que presentaban los pacientes. El esquema predominante en la población estudiada fue la politerapia (84%). De ellos, el 54% tomaban dos antiepilépticos, mientras que 4 pacientes (8%) estaban bajo tratamiento con 4 antiepilépticos. Esto se puede asociar a que los pacientes que asisten al Instituto de Neurología y Neurocirugía son de difícil control.

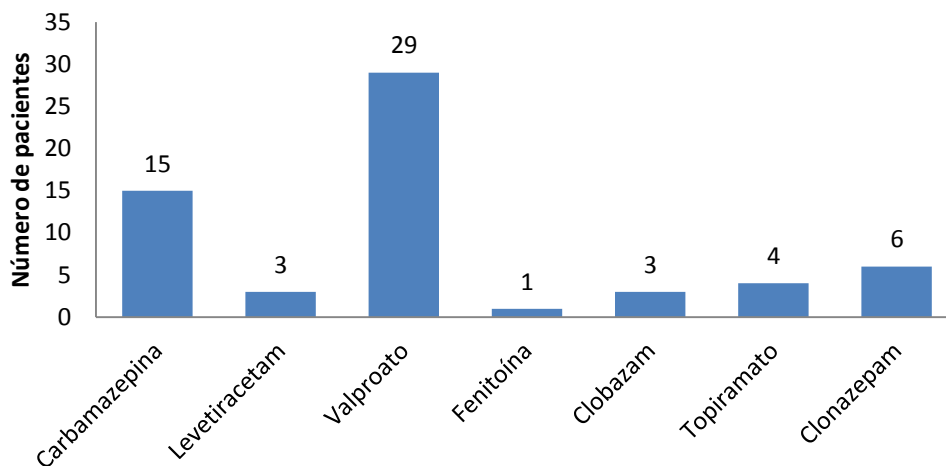
En la figura 1 se muestra el número de antiepilépticos utilizados por tratamiento-paciente.



**Figura 1.** Número de fármacos antiepilépticos (FAEs) usados por tratamiento-paciente en el estudio.



El antiepiléptico concomitante más utilizado fue el VPA, el cual fue prescrito en 29 pacientes en politerapia, la CBZ fue el siguiente antiepiléptico más usado; prescrito en 15 pacientes, como se muestra en la figura 2.



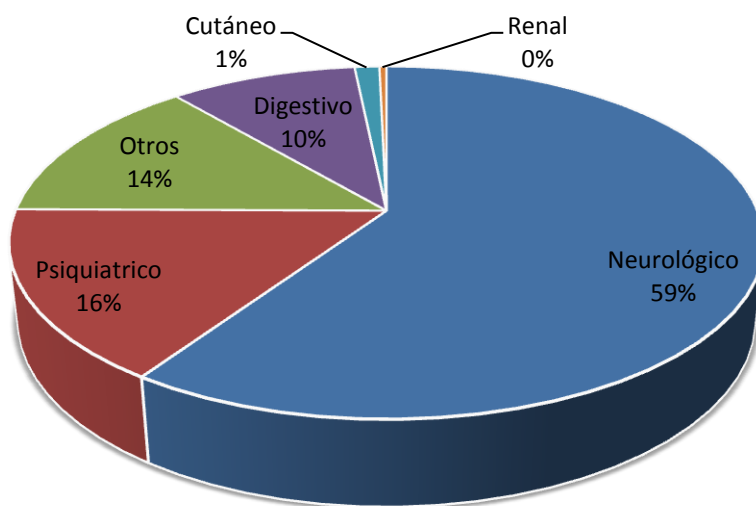
**Figura 2.** Número de pacientes tratados concomitantemente con lamotrigina y otro antiepiléptico.

### 4.3 Reacciones adversas

Se reportaron 555 sospechas de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento antiepiléptico en monoterapia y politerapia. En la tabla 6 se presentan las reacciones adversas clasificadas de acuerdo al sistema, aparato u órgano afectado. Se encontró que el sistema más afectado fue el neurológico, con el 59% de los reportes de las reacciones adversas, seguido por los trastornos psiquiátricos (16%), (figura 3). La reacción que se presentó con mayor frecuencia fue el nerviosismo o angustia; 72% de los pacientes.

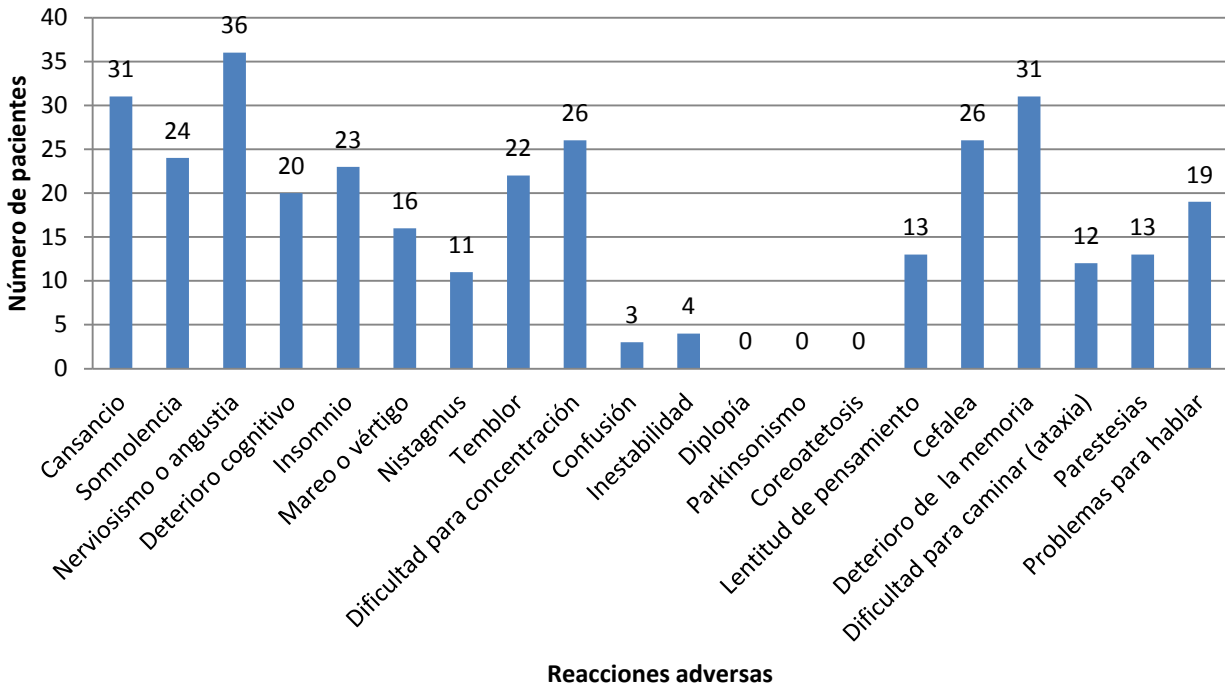
**Tabla 6.** Reacciones adversas presentadas durante el tratamiento antiepiléptico.

<p><b>Trastornos del Sistema Neurológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cansancio o fatiga</li> <li>✓ Somnolencia</li> <li>✓ Nerviosismo o angustia</li> <li>✓ Deterioro cognitivo</li> <li>✓ Insomnio</li> <li>✓ Mareo o vértigo</li> <li>✓ Nistagmus</li> <li>✓ Temblor</li> <li>✓ Dificultad para concentración</li> <li>✓ Confusión</li> <li>✓ Inestabilidad</li> <li>✓ Lentitud de pensamiento</li> <li>✓ Cefalea</li> <li>✓ Deterioro de la memoria</li> <li>✓ Ataxia</li> <li>✓ Parestesia</li> <li>✓ Problemas para hablar</li> </ul> <p><b>Trastornos del Aparato Renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Retención hídrica</li> </ul>	<p><b>Trastornos Psiquiátricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Episodio de manía</li> <li>✓ Agresividad o irritabilidad</li> <li>✓ Depresión o tristeza</li> <li>✓ Alucinaciones, agitación, delirium</li> <li>✓ Cambios de humor</li> <li>✓ Hiperactividad</li> </ul> <p><b>Trastornos del Sistema Digestivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nausea y/o vómito</li> <li>✓ Estreñimiento</li> <li>✓ Diarrea</li> <li>✓ Dolor abdominal o gastritis</li> </ul> <p><b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rash leve</li> <li>✓ Rash moderado o grave o Steve Johnson</li> </ul> <p><b>Otros Trastornos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Caída de cabello</li> <li>✓ Aumento de peso</li> <li>✓ Pérdida de peso</li> <li>✓ Encías inflamadas</li> <li>✓ Impotencia o bajo deseo sexual</li> <li>✓ Hirsutismo</li> </ul>
--	---



**Figura 3.** Porcentaje de reacciones adversas presentadas por sistema o aparato.

En las figuras 4, 5, 6 y 7 se muestran las reacciones adversas presentadas por sistema o aparato en los pacientes bajo estudio.

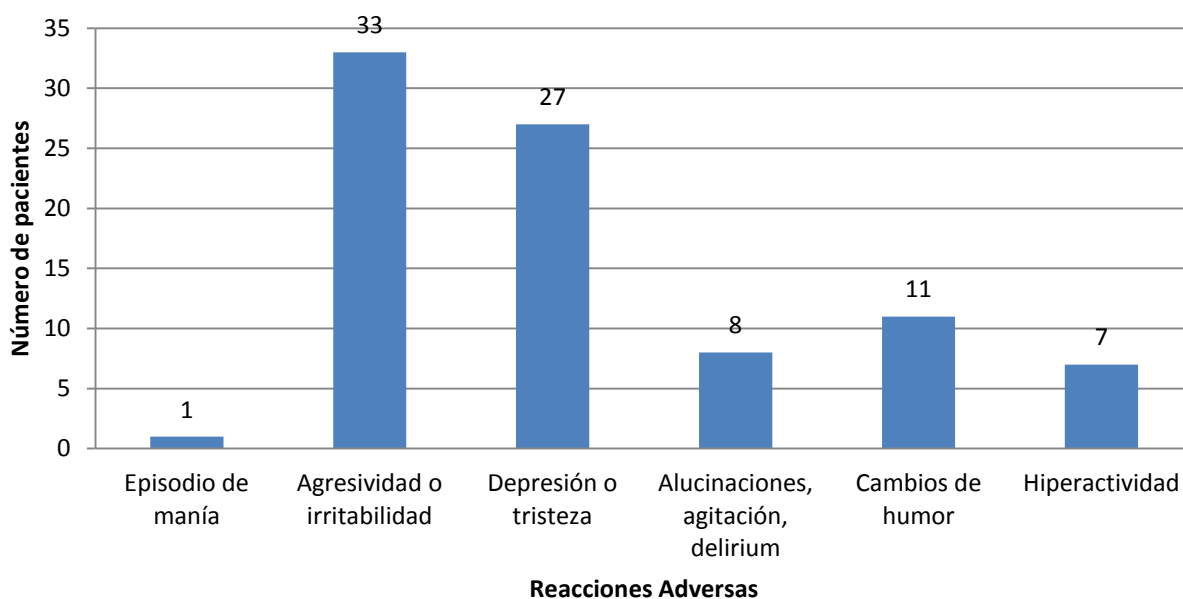


**Figura 4.** Número de pacientes que presentaron alguna reacción adversa neurológica.

Las reacciones adversas que afectaron con más frecuencia al sistema neurológico fueron nerviosismo o angustia (72% de los pacientes), fatiga o cansancio (62%), deterioro de la memoria (62%), dificultad para la concentración (52%) y cefalea (52%). La prevalencia de reacciones adversas neurológicas frente a otro tipo de reacciones con el uso de la LTG; se ha observado en varios estudios clínicos. El nerviosismo o angustia, deterioro de la memoria y la dificultad para la concentración no son reacciones adversas comúnmente reportados con el uso de LTG. Mientras que la fatiga o cansancio y cefalea son reacciones adversas con una frecuencia común y muy común, respectivamente.

Otras reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia alta fueron somnolencia (48%), insomnio (46%), mareo (32%), nistagmus (22%), ataxia (24%) y temblores (14%), estas reacciones adversas han sido reportados con el uso de LTG en la literatura, sin

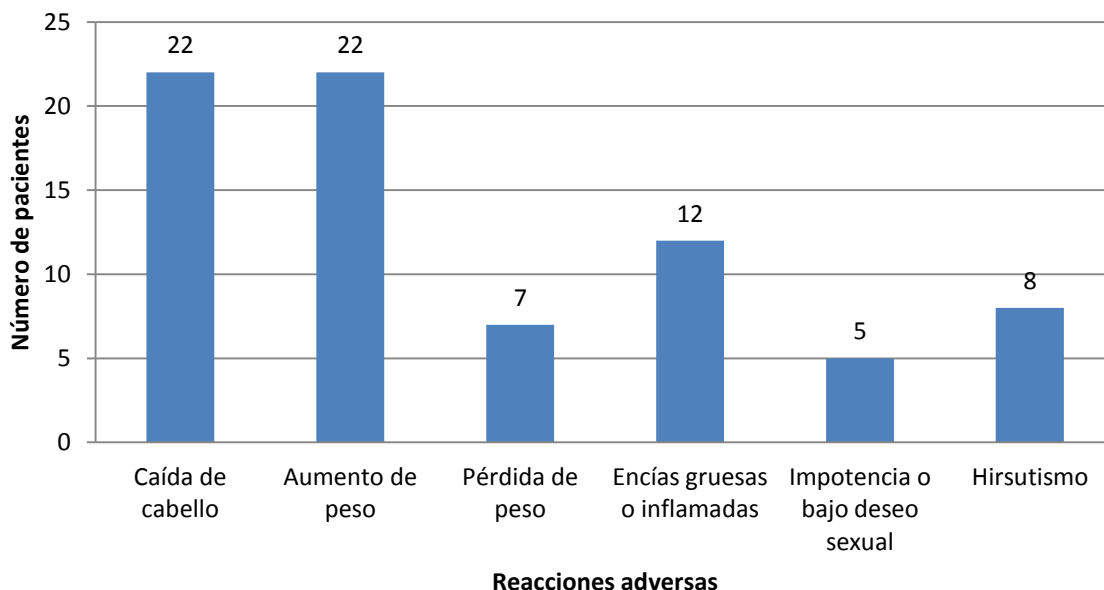
embargo, su frecuencia reportada es menor con respecto al presente estudio. Es importante considerar que las personas diagnosticadas con epilepsia presentan una mayor incidencia de trastornos neurológicos que las personas sin epilepsia o que cursan otro tipo de padecimiento crónico, por lo que se tiene que considerar este factor al evaluar la relación causal de las reacciones adversas.



**Figura 5.** Número de pacientes que presentaron alguna reacción adversa del tipo psiquiátrico.

La irritabilidad o agresividad (66 % de los pacientes lo presentaron) y tristeza o depresión (54 %) fueron las reacciones adversas asociadas a trastornos psiquiátricos con una mayor incidencia. La agresividad o irritabilidad son reacciones adversas comúnmente reportadas con el uso de LTG, mientras que episodios de tristeza o depresión son reacciones adversas con una incidencia baja. En la población estudiada, las alucinaciones, agitación o delirium (16%), cambios de humor (22%) e hiperactividad (14%) fueron reacciones adversas con una alta incidencia, sin embargo, en estudios previos con LTG estas reacciones adversas tienen una

frecuencia muy rara. Al evaluar la relación causal de las sospechas de reacción adversa se debe considerar que la incidencia de trastornos psiquiátricos es mayor en personas epilépticas frente personas que no presentan la enfermedad<sup>54</sup>.



**Figura 6.** Número de pacientes que presentaron algún otro tipo de reacción adversa.

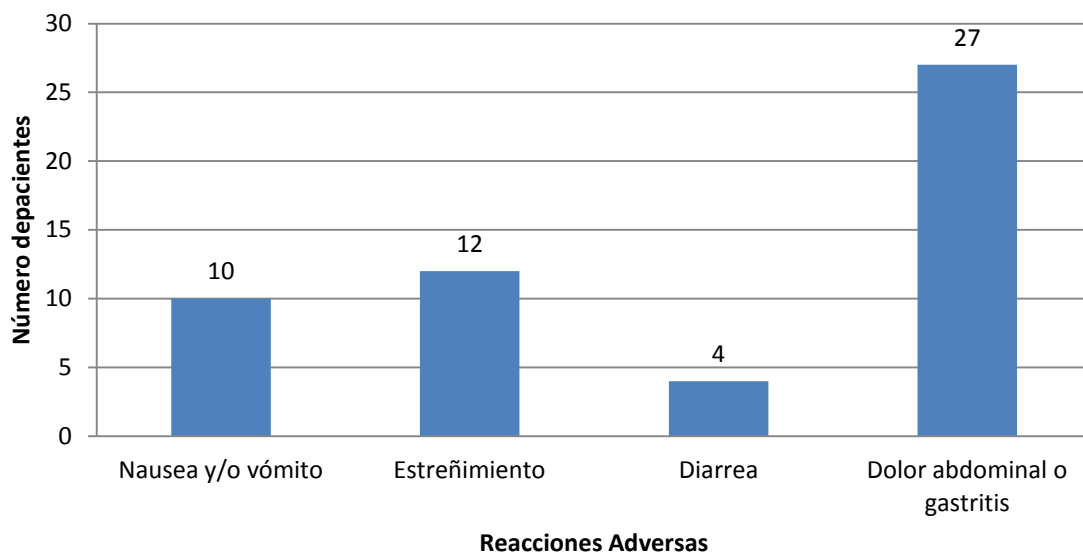
La caída de cabello y el aumento de peso fueron otras de las reacciones adversas más frecuentes. Estas se presentaron en 22 pacientes. La caída de cabello está más asociado con el uso de VPA y muchas veces se limita a los primeros meses del tratamiento, en el estudio; de los 22 pacientes; 12 tenían en su esquema de tratamiento el VPA. A pesar de que en estudios clínicos con LTG no se ha encontrado una relación, en un reciente análisis de casos individuales de reportes de seguridad, la LTG estuvo asociada con la presencia de alopecia en 337 pacientes<sup>20</sup>. La alopecia no es una reacción adversa seria; sin embargo, tiene un impacto en la autoestima del paciente, el cual puede generar ansiedad<sup>51</sup> o falta de apego al tratamiento.

La incidencia observada del aumento o pérdida de peso (14%) puede ser debido al efecto de otros antiepilépticos; ya que la LTG no está asociada con cambios significativos en el peso<sup>21</sup>. El aumento de peso está comúnmente asociado con el VPA, mientras que la disminución de peso es muy frecuente con el uso del topiramato (TPM). De los pacientes que presentaron un aumento de peso, catorce tomaban VPA y de los pacientes que perdieron peso ninguno tomaba TPM.

Doce pacientes presentaron gingivitis. En estudios controlados, el uso de la LTG u otro antiepiléptico no está relacionado con este evento, sin embargo, se han reportado casos aislados de pacientes con desarrollo de úlceras orales debidas al aumento de los niveles plasmáticos de LTG<sup>22</sup>.

La impotencia o bajo deseo sexual fue reportado en 5 pacientes, sin embargo, en un estudio abierto se encontró que la LTG estuvo asociada a una mejora en la función sexual de pacientes con epilepsia<sup>49</sup>, esta mejoría estuvo relacionada con un mejor control de las crisis epilépticas, cambios en la calidad de vida y la eliminación de reacciones adversas relacionados con otros antiepilépticos.

El hirsutismo, el cual se presentó en 8 pacientes, no ha sido relacionado con el uso de la LTG, por otro lado, el VPA está asociado a signos de hiperandrogenismo, entre los que se encuentra el hirsutismo, de los ocho pacientes que presentaron hirsutismo, 5 tenían VPA en su esquema de tratamiento.



**Figura 7.** Número de pacientes que presentaron alguna reacción adversa que afectó al sistema digestivo.

En este estudio se encontró que el dolor abdominal o gastritis fue la reacción adversa reportada con mayor frecuencia que afectó al sistema gastrointestinal, el cual se presentó en el 54% de la población estudiada. La gastritis no es una reacción frecuentemente observada con el uso de LTG, el VPA podría estar implicado en la alta incidencia de la gastritis, ya que está relacionado con este trastorno, 19 de los 27 pacientes que presentaron la reacción adversa, tomaban VPA.

A pesar que las reacciones adversas que alteran la función gastrointestinal pueden ser clasificadas como no serias, pueden modificar la absorción de los fármacos, alterando la eficacia del tratamiento. La náusea y el vómito se presentó en el 19% de los pacientes, los cuales todos se encontraban en politerapia con VPA y/o CBZ, estos antiepilépticos en combinación con la LTG están relacionados con la aparición de la náusea y el vómito, pues resultados semejantes se han encontrado en otros estudios, donde pacientes en mono o



politerapia con diferentes antiepilépticos presentaron vómito (22.1%) y náusea (33.7%)<sup>58</sup>, principalmente asociado a CBZ y VPA. El estreñimiento se presentó en el 23% de la población, el estreñimiento no está relacionado con el uso de la LTG, pero se ha observado estar relacionado con el uso de VPA<sup>58</sup>.

La LTG es un antiepiléptico relacionado con la aparición de rash cutáneo, la frecuencia encontrada en el estudio fue ligeramente mayor a la prevalencia reportada del 3%-10%. En el presente estudio siete pacientes presentaron rash (14%), uno de los cuales fue de moderado a grave. Ninguno de los pacientes desarrolló el Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica. De los siete pacientes que desarrollaron rash, cuatro tomaban VPA, tres tomaban CBZ y un paciente tenía cuatro antiepilépticos en su esquema de tratamiento.

Al comparar la incidencia de reacciones adversas por esquema de tratamiento; se observó que existe una mayor incidencia de reacciones adversas al aumentar el número de antiepilépticos en el tratamiento, como se observa en la tabla 7, lo cual concuerda con reportes previos<sup>44</sup>. Una de las razones de aparición de reacciones adversas en la politerapia, es la interacción farmacocinética, siendo las interacciones metabólicas la forma más común.

**Tabla 7.** Promedio en la incidencia de reacciones adversas (neurológicas, psiquiátricas, digestivas, cutáneas y de otro tipo) bajo diferentes esquemas de tratamiento antiepiléptico (por número de fármacos concomitantes).

Número de antiepilépticos adicionales a la LTG	Promedio de incidencia de reacciones adversas
0 (monoterapia)	19 %
1	26 %

2	31 %
3	35 %

#### 4.4. Niveles plasmáticos de LTG y su relación con las reacciones adversas.

En la tabla 8 se presenta la relación entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos de LTG en diferentes esquemas de tratamiento de mono y politerapia. Se encontró que la dosis promedio de LTG administrada de forma concomitante con VPA ( $216.7 \pm 117.7$  mg) es ligeramente menor a la dosis administrada en monoterapia ( $242.9 \pm 113.4$ ). Sin embargo la concentración plasmática promedio en la politerapia con VPA ( $10 \pm 5.3$  µg/mL) fue dos veces mayor a la concentración plasmática promedio en monoterapia ( $5.5 \pm 4.3$  µg/mL), donde se evidencia el efecto inhibitorio del metabolismo de la LTG por parte del VPA. La dosis empleada de LTG (216.7 mg) en terapia concomitante con VPA, fue mayor a la dosis recomendada (100-150 mg), sin embargo, solo un paciente presentó concentraciones plasmáticas superiores a las recomendadas (4-20 µg/mL).

Al analizar los niveles de LTG en terapia concomitante con CBZ se observó que el nivel plasmático de LTG fue menor (3.7 µg/mL) en politerapia con respecto a la concentración en pacientes en monoterapia (5.5 µg/mL) y que se encontraba en concentraciones sub-terapéuticas (la concentración plasmática recomendada es de 4 a 20 µg/mL). La dosis promedio utilizada en forma concomitante con CBZ es similar a la dosis en monoterapia. Se recomienda en el caso de administrar LTG con un inductor enzimático como la CBZ, administrar dosis mayores, para evitar la falta de eficacia del tratamiento por encontrarse niveles sub-terapéuticos.

**Tabla 8.** Dosis administradas y concentraciones plasmáticas de LTG en pacientes con diferentes esquemas de tratamiento.

		Población estudiada	Pacientes en monoterapia	Pacientes en politerapia con VPA.	Pacientes en politerapia con CBZ
Dosis (mg)	Promedio	221.3	242.9	216.7	225.0
	Desviación estándar	112.2	113.4	117.7	131.2
Concentraciones plasmáticas (µg/mL)	Promedio	7.6	5.5	10	3.7
	Desviación estándar	5.3	4.3	5.3	2.6

Se ha reportado que ciertas reacciones adversas están relacionadas con la dosis y las concentraciones plasmáticas de la LTG. Al estudiar la relación de ciertas reacciones adversas con las concentraciones plasmáticas y la dosis prescrita de LTG, se encontró que los pacientes que presentaron mareo y ataxia tenían una concentración plasmática y dosis promedio mayor a los pacientes que no presentaron la reacción adversa, lo cual concuerda con resultados en estudios previos<sup>13</sup>. Mientras que el rash; otra reacción adversa relacionada con los niveles plasmáticos de la LTG, no presentó esta misma tendencia (tabla 9).

**Tabla 9.** Concentraciones plasmáticas y dosis suministradas de LTG en pacientes que presentaron y no presentaron la reacción adversa.

<b>Pacientes que presentaron la reacción adversa</b>			<b>Pacientes que NO presentaron la reacción adversa</b>		
Reacción adversa	Concentración plasmática (µg/mL)	Dosis (mg)	Reacción adversa	Concentración plasmática (µg/mL)	Dosis (mg)
Mareo	9.3 (n=16)	231.3	Mareo	6.8 (n=34)	216.1
Ataxia	9.9 (n=12)	237.5	Ataxia	6.9 (n=38)	215.7
Rash	6.6 (n=7)	216.7	Rash	7.8 (n=43)	222.0

#### 4.5 Análisis de la seguridad de las combinaciones

Al analizar las reacciones adversas neurológicas presentadas bajo diferentes esquemas de tratamiento, se observó que la frecuencia fue menor en monoterapia con respecto a la politerapia, excepto por la frecuencia observada del insomnio, nistagmus y ataxia, que fue mayor en monoterapia. En politerapia, la incidencia de reacciones neurológicas fue mayor con tres antiepilépticos que con dos.

En general, las combinaciones más recomendadas en pacientes mexicanos fueron LTG-CBZ y LTG-VPA, las cuales presentaron un perfil de reacciones adversas similares. Estudios previos han reportado que la combinación LTG-CBZ produce más reacciones adversas neurológicas. Por otro lado, la asociación LTG-VPA ha mostrado una acción sinérgica en el control de las crisis y es una de las combinaciones más estudiadas, sin embargo, esta

combinación está asociada con la aparición de rash cutáneo; la principal causa de retiro de los pacientes en los estudios clínicos. Las combinaciones LTG-CBZ y LTG-VPA, presentaron una incidencia muy similar de sospechas de reacciones adversas, salvo el cansancio y el insomnio que se presentó con una mayor frecuencia en el tratamiento LTG-CBZ, mientras que la dificultad para concentrarse fue mayor con el tratamiento LTG-VPA.

Dado que se han realizado pocos estudios acerca de la seguridad de las combinaciones de los antiepilépticos con LTG, se comparó la frecuencia de las reacciones adversas presentadas en los diferentes esquemas de tratamiento con las reportadas en estudios realizados en otras poblaciones. Se recabó la información de las reacciones adversas de 11 estudios donde se estudió el perfil de seguridad y eficacia de la LTG (<sup>4, 6, 10, 12, 17, 60, 61, 62, 63, 64, 65</sup>), las características de los estudios se describen en la tabla 10. Los eventos más reportados en estos estudios previos fueron los relacionados con el sistema neurológico, como lo encontrado en el presente estudio. La somnolencia, mareo, diplopía, cefalea y ataxia fueron los eventos neurológicos que se reportaron con mayor frecuencia en los estudios previos. La diplopía no se presentó en ninguno de los pacientes mexicanos.

Las reacciones adversas que se presentaron con alta incidencia en el presente estudio y no se reportaron en estos estudios previos fueron el nerviosismo, el deterioro cognitivo, nistagmus, dificultad para la concentración, lentitud de pensamiento, deterioro de la memoria y parestesia (tabla 11).

Las reacciones psiquiátricas también se presentaron con una mayor frecuencia en el presente estudio con respecto a los reportados en estudios previos. Al comparar las combinaciones LTG-CBZ y LTG-VPA en pacientes mexicanos, se encontró que la irritabilidad y cambios de

humor fueron más comunes con la combinación LTG-CBZ, mientras que alucinaciones e hiperactividad fueron más comunes con la combinación LTG-VPA (tabla 12).

Al evaluar otro tipo de trastornos, se encontró que el aumento de peso, encías gruesas e impotencia sexual se reportaron con mayor frecuencia en pacientes mexicanos en monoterapia. La caída de cabello y la pérdida de peso presentaron una mayor incidencia en la combinación LTG-CBZ. En ninguno de los estudios previos se reportaron las reacciones adversas como caída de cabello, aumento de peso, pérdida de peso, encías gruesas o inflamadas, impotencia o bajo deseo sexual o hirsutismo (tabla 12).

La frecuencia de rash fue muy similar a la encontrada en estudios previos. El rash tuvo una mayor incidencia en politerapia, y fue mayor en pacientes bajo tratamiento con tres antiepilépticos frente a pacientes con dos. La mayor frecuencia se presentó con la combinación LTG-CBZ, en otros estudios se encontró una mayor frecuencia en pacientes que tomaban VPA concomitantemente (tabla 13).

Al comparar la incidencia de las reacciones adversas que afectaron el sistema digestivo, se encontró que la mayor incidencia se presentó en pacientes en politerapia. La náusea y vómito fueron eventos con una incidencia similar a los estudios previos. El dolor abdominal o gastritis y el estreñimiento fueron eventos con una mayor incidencia en la población mexicana (tabla 13).

Con respecto a los antiepilépticos de primera generación, la politerapia aumenta el riesgo de aparición de reacciones adversas. Sin embargo, se han realizado pocos estudios que indiquen que los nuevos antiepilépticos no sean seguros en politerapia. En el presente estudio no fue posible analizar la incidencia de reacciones adversas en politerapia con LTG y nuevos

antiepilépticos como el topiramato y el levetiracetam porque pocos pacientes usaban este tipo de antiepilépticos.

**Tabla 10.** Características de los estudios que se incluyeron en la comparación de reacciones adversas.

Autor	Número de pacientes	Tipo de estudio
M. Reunanen et al. <sup>4</sup>	111	Estudio abierto multicéntrico aleatorio, en pacientes con diagnóstico reciente o recurrente de epilepsia en monoterapia con LTG o CBZ.
L. Kaminow et al. <sup>6</sup>	57	Estudio abierto multicéntrico aleatorio, en pacientes con epilepsia en monoterapia con LTG o CBZ, PHE, VPA.
E. Faught et al. <sup>10</sup>	527	Estudio abierto multicéntrico, en pacientes con epilepsia en monoterapia o politerapia con LTG, con seguimiento por 6 años
P. Loiseau et al. <sup>12</sup>	23	Estudio doble ciego aleatorio, placebo controlado y cruzado en pacientes con epilepsia resistente donde se agregó LTG a la terapia previa.
M.J. Brodie et al. <sup>17</sup>	102	Estudio doble ciego aleatorio, multicéntrico, en pacientes de la tercera edad con reciente diagnóstico de epilepsia, en monoterapia con LTG o CBZ.
S. Jawad et al. <sup>60</sup>	24	Estudio doble ciego, placebo controlado y cruzado en pacientes con crisis parciales refractarias, donde se agregó LTG en la terapia previa.
J.W.A.S. Sander et al. <sup>61</sup>	21	Estudio doble ciego, placebo controlado y cruzado en pacientes con epilepsia severa, donde se agregó LTG en la terapia previa.
R.G. Beran et	26	Estudio doble ciego, placebo controlado, cruzado en pacientes

al. <sup>62</sup>		con epilepsia generalizada resistente, donde se agregó LTG en la terapia previa.
D. Smith et al. <sup>63</sup>	81	Estudio doble ciego, aleatorio, placebo controlado, cruzado en pacientes con crisis parciales refractarias, donde se agregó LTG en la terapia previa.
J. Mesenheimer et al. <sup>64</sup>	98	Estudio doble ciego, aleatorio, placebo controlado, cruzado y multicéntrico en pacientes con crisis parciales refractarias, donde se agregó LTG en la terapia previa.
Boas J. et al. <sup>65</sup>	56	Estudio doble ciego, placebo controlado, cruzado en pacientes con crisis parciales refractarias, donde se agregó LTG en la terapia previa.



**Tabla 11.** Comparación de la frecuencia (en porcentaje) de las reacciones adversas neurológicas entre el estudio en pacientes mexicanos y otros estudios previos en otras poblaciones. Monoterapia (MT), Politerapia (PT), Politerapia con solo 2 antiepilépticos (PT2), Politerapia con solo 3 antiepilépticos (PT3).

Reacción adversa	POBLACIÓN MEXICANA				OTRAS POBLACIONES												
					P. Loiseau	M. Reunanen	L. Kaminow	E. Faught		M.J. Brodie	S. Jawad	Sander	R.G. Beran	D. Smith	J. Meseheimer	Boas J.	
	MT	PT	PT2	PT3	MT	MT	MT	MT	MT,PT	MT	PT	PT	PT	PT	PT	PT	
<b>DESÓRDENES NEUROLÓGICOS</b>																	
Cansancio o fatiga	62.5	61.9	55.6	72.7	4.0	13.0	7.0	-	-	-	43.0	-	-	10.0	-	12.0	
Somnolencia	37.5	50.0	44.4	54.5	-	6.3	4.0	26.7	20.6	12.0	-	-	8.0	16.0	16.0	-	
Nerviosismo o angustia	62.5	73.8	74.1	81.8	9.0	-	-	-	-	-	-	-	-	6.0	-	-	
Deterioro cognitivo	25.0	42.9	44.4	36.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Insomnio	37.5	47.6	44.4	45.5	-	9.9	-	-	-	-	-	14.0	-	9.0	-	-	
Mareo o vértigo	0.0	38.1	29.6	45.4	13.0	4.5	9.0	56.0	53.5	10.0	24.0	14.0	8.0	29.0	31.0	36.0	
Nistagmus	25.0	21.4	14.8	27.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.0	-	-	
Temblor	37.5	45.2	44.4	45.5	-	-	7.0	-	-	-	10.0	-	8.0	6.0	-	-	
Dificultad para concentración	37.5	54.8	48.1	63.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Confusión	0.0	7.1	0.0	9.1	-	-	-	-	-	-	5.0	-	-	-	-	-	
Inestabilidad	0.0	9.5	11.1	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.0	-	-	
Diplopia	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	41.3	-	-	19.0	14.0	12.0	33.0	18.0	-	
Lentitud de pensamiento	0.0	31.0	29.6	27.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cefalea	37.5	54.8	51.9	72.7	-	18.0	7.0	36.0	-	9.0	24.0	14.0	8.0	16.0	17.0	24.0	
Deterioro de la memoria	25.0	69.0	66.7	72.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ataxia	25.0	23.8	11.1	54.4	-	-	-	38.7	25.0	13.0	19.0	19.0	12.0	36.0	32.0	-	
Parestesias	25.0	26.2	18.5	36.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	-	-	
Problemas para hablar	25.0	40.5	33.3	45.5	-	-	-	-	-	-	5.0	-	-	-	-	-	

**Tabla 12.** Comparación de la frecuencia (en porcentaje) de las reacciones adversas psiquiátricas y de otro tipo de trastornos entre el estudio en pacientes mexicanos y otros estudios previos en otras poblaciones. Monoterapia (MT), Politerapia (PT), Politerapia con solo 2 antiepilépticos (PT2), Politerapia con solo 3 antiepilépticos (PT3).

Reacción adversa	POBLACIÓN MEXICANA				OTRAS POBLACIONES												
					P. Loiseau	M. Reunanen	L. Kaminow	E. Faught		M.J. Brodie	S. Jawad	Sander	R.G. Beran	D. Smith	J. Meseheimer	Boas J.	
	MT	PT	PT2	PT3	MT	MT	MT	MT	MT,PT	MT	PT	PT	PT	PT	PT	PT	
<b>DESÓRDENES PSIQUIÁTRICOS</b>																	
Episodio de manía	0.0	2.4	3.7	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Agresividad o irritabilidad	50.0	69.0	66.7	81.8	-	-	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	
Depresión o tristeza	50.0	54.8	55.6	63.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	-	-	
Alucinaciones, agitación, delirium	12.5	16.7	14.8	18.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cambios de humor	0.0	26.2	29.6	9.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hiperactividad	0.0	16.7	18.5	18.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>OTROS DESÓRDENES</b>																	
Caída de cabello	37.5	45.2	44.4	45.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Aumento de peso	50.0	42.9	40.7	36.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pérdida de peso	12.5	14.3	14.8	18.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Encías gruesas o inflamadas	37.5	21.4	11.1	36.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Impotencia o bajo deseo sexual	25.0	7.1	7.4	9.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hirsutismo	12.5	16.7	14.8	18.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ambliopía	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	20.0	21.2	-	-	-	-	-	-	-	
Daño accidental	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	20.0	17.7	-	-	-	8.0	-	14.0	-	

**Tabla 13.** Comparación de la frecuencia (en porcentaje) de reacciones adversas que afectaron el sistema digestivo y la piel entre el estudio en pacientes mexicanos y otros estudios previos en otras poblaciones. Monoterapia (MT), Politerapia (PT), Politerapia con solo 2 antiepilépticos (PT2), Politerapia con solo 3 antiepilépticos (PT3).

Reacción adversa	POBLACIÓN MEXICANA				OTRAS POBLACIONES											
					P. Loiseau	M. Reunanen	L. Kaminow	E. Faught		M.J. Brodie	S. Jawad	Sander	R.G. Beran	D. Smith	J. Meseheimer	Boas J.
	MT	PT	PT2	PT3	MT	MT	MT	MT	MT,PT	MT	PT	PT	PT	PT	PT	PT
DESÓRDENES DEL SISTEMA DIGESTIVO																
Nausea y/o vómito	0.0	23.8	18.5	36.4	-	6.3	18.0	25.3	16.6	9.0	10.0	10.0	-	29.0	17.0	10.0
Estreñimiento	0.0	28.6	29.6	18.2	-	-	-	-	-	9.0	-	-	-	-	-	-
Diarrea	0.0	9.5	11.1	9.1	-	-	-	-	-	7.0	-	-	-	-	-	-
Dolor abdominal o gastritis	37.5	57.1	55.6	54.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DESÓRDENES DE LA PIEL																
Rash	0.0	16.7	14.8	18.2	-	8.1	12.0	-	-	9.0	5.0	-	27.0	9.0	15.0	2.0

## **5. CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio mostraron que:

- La LTG en politerapia presentó una mayor incidencia de reacciones adversas en comparación con la monoterapia.
- Las principales reacciones adversas que se presentaron en la población bajo estudio estuvieron relacionados con el sistema neurológico y fueron: cansancio, nerviosismo, dificultad para concentrarse, cefalea y deterioro de la memoria.
- Las reacciones adversas psiquiátricas que presentaron una alta frecuencia fueron agresividad o irritabilidad y depresión o tristeza, y dichas reacciones se presentaron con una mayor frecuencia en comparación con lo reportado en estudios previos.
- El rash presentó una incidencia muy similar a la reportada en estudios previos.
- El mareo y la ataxia fueron reacciones adversas relacionadas con las concentraciones plasmáticas de la LTG, ya que los pacientes que presentaron la reacción adversa tenía niveles plasmáticos más altos que los que no presentaron.

## 6. REFERENCIAS

1. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el Adulto: Secretaría de Salud; 2009.
2. Página web, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>, visitada el 09 de Noviembre de 2013.
3. Dipro Joseph T., et. al. *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach*, EUA, Mc Graw Hill Medical, Séptima Edición.
4. M. Reunanen, et. al. A randomized open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Research* 1996 (23), 149-155.
5. S. Chung, et. al. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007 (16), 296-304.
6. L. Kaminow, et. al. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003 (4), 659-666.
7. M. Bialer, et. al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Research* 2007 (73), 1-52.
8. R. Eugene Ramsay, et. al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal®) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991 (10), 191-200.
9. Lamictal® (lamotrigine) Tablets Prescribing Information. Glaxo-SmithKline. December 2011.
10. E. Faught, et. al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy & Behavior* 2004 (5), 31-36.

11. N. Buchanan, Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow-up to four years. *Seizure* 1996 (5), 209-214.
12. P. Loiseau, et. al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.* 1990 (7), 136-145.
13. G. Zaccara, et. al. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008 (17), 405-421.
14. B. Yalcin, et. al. Stevens-Johnson syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *J Am Acad Dermatol* 2000 (43), 898-899.
15. M. Andreoli, et. al. Progresión a necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina. A propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol* 2008 (89), 188-192.
16. I. Sirven, et. al. Second- Generation Antiepileptic Drugs' Impact on Balance: A Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2007 (82), 40-47.
17. M. J. Brodie, et. al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 1999 (37), 81-87.
18. Kozarić-Kovačić D, Eterović M. Lamotrigine abolished aggression in a patient with treatment-resistant posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol* 2013 (36), 94-95.
19. Bialer M., Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions?, *Epilepsia* 2012 (53 Suppl 7), 26-33.
20. Tengstrand M, et. al. Alopecia in association with lamotrigine use: an analysis of individual case safety reports in a global database. *Durg Saf.* 2010 (33), 653-658.

21. Pickrell WO, et. al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 (84), 796-799.
22. O'Neill A, et. al. Two case reports of oral ulcers with lamotrigine several weeks after oxcarbazepine withdrawal. *Bipolar Disord.* 2007 (9), 310-313.
23. Besag FM, et. al. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998 (39), 183-187.
24. Warner T., et. al. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. *Epilepsy Research* 1992 (11), 147-150.
25. Patsalos PN, et. al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002 (43), 365-385.
26. Página web, <https://www.epilepsy.org.uk/info/depression#epilepsy>, visitada el 17 de Mayo de 2013.
27. A.P. Aldenkamp, et. al. A Systematic Review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy and Behavior* 2001 (2), 85-91.
28. Sukhjot Kaur, et. al. Toxic Epidermal Necrolysis Due to Concomitant Use of Lamotrigine and Valproic Acid. *Indian Journal of Dermatology* 2013 (58); 406.
29. B.B. Brzakovic, et. al. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. *Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012 (37), 693-697.
30. Tom Andrew, et. al. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 2012 (21) 610-613.
31. María Paola Canevini, et. al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010 (51), 797-804.

32. C.L.P. Deckers, et. al. Reappraisal of Polytherapy in Epilepsy: A critical Review of Drug Load and Adverse Effects. *Epilepsia* 1997 (38), 570-575.
33. Martin J. Brodie, Graeme J. Sills. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? *Seizure* 2011 (20), 369-375.
34. Francesco Brigo, et. al. When one plus one make three: The quest for rational for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy and Behavior* 2013 (27), 439-442.
35. Charles L. P., et. al. Selection of Antiepileptic Durg Polytherapy Based on Mechanisms of Action: The Evidence Reviewed. *Epilepsia* 2000 (11), 1364-1374.
36. Emilio Perucca. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Research* 2002 (52), 25-33.
37. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009 (50 Suppl. 8), 63-68.
38. Toufic A., et. al. Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with lamotrigina compared with valproate and carbamazepina in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004 (5), 532-538.
39. Juri-Alexander Witt, et. al. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy-approaching the individual patient. *Epilepsy & Behavior* 2013 (26), 450-456.
40. Alan B. Ettinger, et. al. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007 (10), 148-154.
41. Mark E. Sale, et. al. A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005 (6), 63-70.



42. Ferhan Soyuer, et. al. The relationship between fatigue and depression, and event-related potentials in epileptics. *Epilepsy & Behavior* 2006 (8), 581-587.
43. Radu M. Nanau, et. al. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry* 2013 (46), 1323-1338.
44. Jayanti Mani. Combination Therapy in Epilepsy: What, When, How and What Not! Supplement to journal of the association of physicians of India 61 (August 2013).
45. Sigride Thome-Souza MD, et. al. Late Adverse Effects of the Coadministration of Valproate and Lamotrigine. *Pediatric Neurology* 2012 (47), 47-50.
46. Nancy Foldvary, et. al. The Effects of Lamotrigine on Sleep in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2001 (42), 1569-1573.
47. E.S. Krishnamoorthy, et. al. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2007 (10), 349-353.
48. Christian Brandt, et. al. Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: Report of six cases and review of the literature. *Epilepsy & Behavior* 2007 (11), 133-139.
49. A. Gil-Nagel, et. al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006 (15), 142-149.
50. Andres M. Kanner. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009 (15), 83-87.
51. Azad Maroufi, et. al. Prevalence and quality of anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2014 (32), 34-37.

52. Alexis Boro and Sheryl Haut. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003 (4), S2-S12.
53. W.A.M. Swinkels, et. al. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005 (7), 37-50.
54. Kenneth R. Kaufman. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior* 2011 (21), 1-11.
55. Öncü B, et. al. Lamotrigine for attention deficit-hyperactivity disorder comorbid with mood disorders: a case series. *Journal of psychopharmacology* 2014 (28); 282-283.
56. Goldsmith DR, et. al. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003 (63); 2020-50.
57. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003 (44 Suppl 4); 11-20.
58. Soodeh Razeghi Jahromi, et. al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure* 2011 (20), 343-346.
59. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
60. S. Jawad, et. al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* 1989 (30), 356-363.
61. Sander JW, et. al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990 (6), 221-226.
62. R.G. Beran, et. al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant Generalised Epilepsy. *Epilepsia* 1998 (39), 1329-1333.

63. D. Smith, et. al. Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy. *Epilepsia* 1993 (34), 312-322.
64. J. Mesenheimer, et. al. Lamotrigine Therapy for partial seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial. *Epilepsia* 1994 (35), 113-121.
65. Boas J. et. al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal®) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1996 (94), 247-252.
66. Frazin N. Seizures and Epilepsy: Hope Through Research. NIH Publication No 00-156, 2000.

7. **ANEXO I.** Cuestionario realizado a los pacientes durante la consulta para evaluación de aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con lamotrigina.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

BASE DE DATOS EPILEPSIA Y LAMOTRIGINA			
Registro:		Teléfono:	
Nombre:			
Edad (años) :	Peso:	kg	Talla: m
Género:			
0 = Hombre ( )		1 = Mujer ( )	
Mujer FUR:			
Diagnóstico:		Enfermedades concomitantes	
1 = Epilepsia idiopática		-	
2 = Epilepsia criptogénica		-	
3 = Epilepsia sintomática		-	
Diagnóstico completo:			
Antecedentes familiares de epilepsia: (0) No _____ (1) Sí _____			
Fármaco:			
I. Monoterapia con lamotrigina 0) No _____ 1) Sí _____			
Lamotrigina(LTG) Marca: _____			
Dosis _____		Niveles _____	
II. FAEs	Dosis	Niveles séricos	Marca
1) _____	_____	_____	_____
2) _____	_____	_____	_____
3) _____	_____	_____	_____
4) _____	_____	_____	_____
III. Uso de otros fármacos no antiepilépticos			Tabaquismo:
			Sí ¿Cuántos? _____
			No
-			
-			
-			
Libre de crisis:			
0) No (persiste con crisis) _____ Número de crisis por mes: _____			
1) Libre de crisis (por lo menos un año sin ningún tipo de crisis) _____			
2) Hospitalizaciones por las crisis ( ) No ( ) Sí			
¿Cuántas? _____			
3) Eventos de Estado epiléptico ( ) No ( ) Sí			

<p><b>Efectos adversos Generales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Fatiga o cansancio</li> <li>( ) Somnolencia</li> <li>( ) Nerviosismo o angustia</li> <li>( ) Sensación de atontamiento</li> <li>( ) Insomnio</li> <li>( ) Caída de cabello</li> <li>( ) Hiperactividad</li> <li>( ) Aumento de peso</li> <li>( ) Pérdida de peso</li> <li>( ) Encías gruesas o inflamadas</li> <li>( ) Impotencia o bajo deseo sexual</li> <li>( ) Hirsutismo</li> </ul>	<p><b>Efectos adversos Gastrointestinales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Náusea y/o vómito</li> <li>( ) Estreñimiento</li> <li>( ) Diarrea</li> <li>( ) Dolor abdominal o gastritis</li> </ul>
<p><b>Efectos adversos Neurológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Mareo o vértigo</li> <li>( ) Visión doble o borrosa o nistagmus</li> <li>( ) Temblor</li> <li>( ) Dificultad para concentración</li> <li>( ) Confusión</li> <li>( ) Inestabilidad</li> <li>( ) Diplopía</li> <li>( ) Parkinsonismo</li> <li>( ) Coreoatetosis</li> <li>( ) Lentitud de pensamiento</li> <li>( ) Cefalea</li> <li>( ) Falla en la memoria</li> <li>( ) Dificultad para caminar (ataxia)</li> <li>( ) Parestesias</li> <li>( ) Problemas para hablar</li> </ul>	<p><b>Efectos adversos Cutáneos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Alergia (rash leve)</li> <li>( ) Alergia (rash moderado o grave o Steven Johnson)</li> <li>( ) Edema Facial</li> <li>( ) Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)</li> </ul> <p><b>Efectos adversos Neurológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Episodio de manía</li> <li>( ) Ideación suicida</li> <li>( ) Agresividad o irritabilidad</li> <li>( ) Depresión o tristeza</li> <li>( ) Alucinaciones, Agitación, Delirium</li> <li>( ) Cambios de humor</li> </ul>
<p><b>Efectos adversos Sistémicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Retención hídrica</li> <li>( ) Hepatomegalia</li> <li>( ) Insuficiencia Renal</li> <li>( ) Ictericia</li> <li>( ) Adenopatias</li> <li>( ) Daño hepático o falla hepática</li> <li>( ) Síndrome de hipersensibilidad con coagulación intravascular diseminada, fallo hepático o fracaso multiorgánico</li> <li>( ) Pancreatitis</li> </ul>	<p><b>Efectos adversos, Alteraciones Analíticas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Anemia</li> <li>( ) Eosinofilia</li> <li>( ) Leucopenia</li> <li>( ) Plaquetopenia</li> <li>( ) Elevación de creatinina</li> <li>( ) Hipertransaminasemia</li> <li>( ) Litiasis Renal</li> <li>( ) Trombocitopenia</li> </ul>
<p><b>Observaciones:</b></p>	