

11233
4
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURGIA

**LAMOTRIGINE COMO TERAPIA DE ADICION
EN EPILEPSIA DE DIFICIL CONTROL.**

Sergio Cordova



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURGIA
TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA

NEUROLOGIA

P R E S E N T A E L

DR. ULISES MENDOZA GARCIA

TUTOR:

DR. A. SERGIO CORDOVA LOPEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VACUETAD DE MEDICINA
 MEX 56 9993 F
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

1993



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 está 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.

INTRODUCCION:

La Epilepsia es una patología neurológica frecuente, con una prevalencia de 4 a 10 por 1000 individuos.(30) Hay aproximadamente 50 millones de personas con epilepsia en el mundo. La mayoría de los estudios demográficos reportan una incidencia anual de 20-70 pacientes por 100 000 habitantes, variando considerablemente en los diferentes grupos de edad.(19) Cifra que se ha replicado en diversos estudios epidemiológicos conducidos por el I.N.N.N. M.V.S.. De estos un 20 a 30 % prueban ser rebeldes a la terapia con las drogas antiepilépticas (DAE's) de uso actual. Un pequeño porcentaje es candidato a cirugía. Esto ha obligado al estudio de nuevas drogas antiepilépticas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Existen varias drogas nuevas, que se encuentran en diferentes fases de investigación como antiepilépticos; entre otros se encuentran : gabapentin, vigabatrin, oxcarbacepina, topiramato, felbamate, y lamotrigine, éste último en Fase III de investigación en EEUU. El presente estudio es encaminado a confirmar en población de pacientes epilépticos mexicanos las experiencias favorables que se han reportado respecto al lamotrigine, particularmente las de los Centros de Epilepsia de Hemsteede y de Chalfont, que apoyan que esta droga es eficaz y segura como terapia de adición en pacientes epilépticos rebeldes a tratamiento convencional.

Este es un estudio cruzado, doble ciego, al azar, controlado con placebo, para ver el efecto de la adición del Lamotrigine al régimen ya existente de los medicamentos antiepilépticos clásicos, valorando eficacia y seguridad. Se incluyeron pacientes con crisis parciales rebeldes a tratamiento convencional, obteniendo una historia de la frecuencia de crisis en el período basal por espacio de 12 semanas, antes de administrar el medicamento de prueba. El estudio consiste de cuatro fases: dos períodos de doce semanas de tratamiento, cada

uno seguido de un período de "lavado" de cuatro semanas. Los pacientes llevaron un registro diario de crisis y fueron vigilados a intervalos específicos durante el ensayo. La cuenta total de crisis y el total de días sin crisis son los principales parámetros de eficacia. Con observaciones en períodos específicos del estudio, evaluando condiciones clínicas, de laboratorio, efectos adversos y el número de crisis.

1. ANTECEDENTES:

En 1989 la Comisión de Drogas Antiepilépticas de la Liga Internacional Contra la Epilepsia formuló una "Guía para la Evaluación Clínica de Drogas Antiepilépticas" con el fin de mejorar la calidad de la evaluación clínica de nuevas drogas antiepilépticas (DAE's) y para facilitar el intercambio internacional de datos para apoyar la investigación sobre nuevos fármacos; y al mismo tiempo proteger a sujetos y pacientes de daño indebido sin comprometer la evaluación de todo el potencial de nuevos agentes experimentales respecto a su eficacia, seguridad y toxicidad.

A pesar de los progresos que indudablemente han beneficiado a muchos pacientes, otros continúan sufriendo de crisis incontrolables, de toxicidad medicamentosa, o más comunmente, de ambas situaciones, incluso a pesar del empleo óptimo de los recursos diagnósticos y terapéuticos. Los avances en aspectos de tratamiento no farmacológico son más lentos y costosos, de tal forma que se estimula la investigación de nuevas DAE's, particularmente aquellas de novel estructura química, que prometen mayor efectividad y menor toxicidad.

Historia.

El Lamotrigine se origina de un enfoque racional para el desarrollo de nuevas drogas antiepilépticas (DAE's). Por los años de 1960, fué bien reconocido que el tratamiento con las drogas antiepilépticas mayores fenitoina, fenobarbitona y primidona, era capaces de generar un disturbio en el metabolismo del folato. Sobre la base de estas observaciones, Reynolds y sus colaboradores (1966) propusieron la hipótesis " que podría existir una relación entre los efectos antifolato de estas drogas con sus acciones terapéuticas". Dando origen esta hipótesis a la posibilidad de que los folatos en sí mismos poseen propiedades convulsivantes.(21) Fué demostrado por investigadores de Wellcome (Baxter et al. 1973), y por otros grupos, que el ácido fólico y otros folatos generaban convulsiones en los animales de laboratorio, cuando se inyectaba directamente dentro del cerebro, ó siguiendo grandes dosis parenterales. Aunado a estos estudios, la hipótesis de Reynolds, también sugirió que los compuestos que

Interfieren con el metabolismo de los folatos tendrían acción anticonvulsivante. Ninguna correlación resultó entre la actividad antifolato y la actividad anticonvulsivante. Sin embargo, una serie de feniltriazinas, las cuales tienen una débil actividad antifolato, y de las cuales el lamotrigine se desarrolló, fué encontrada con buena actividad anticonvulsivante en los animales de laboratorio. (21)

El Lamotrigine [3,5-diamino-6-(2,3,diclorofenil)-1,2,4-triazine] es un compuesto nuevo, químicamente no relacionado a drogas de empleo actual, cuya farmacología en animales de experimentación sugiere una potente acción antiepiléptica en el hombre.

Propiedades Físicas.

su fórmula empírica $C_9H_7Cl_2N_5$, y su peso molecular es de 256.09. Es un polvo blanco el cual es químicamente estable, con una solubilidad en agua de 1 mg/ml y en etanol ca. 1 mg/ml. Debida a su baja solubilidad, en los estudios preclínicos, el compuesto fué usualmente administrado como una suspensión en 0.25 % metilcelulosa. El valor de log P es de 1.19 a pH 7.6 y pKa con un valor de 5.5. La síntesis de lamotrigine sigue el metodo de Settapani para la síntesis de 3,5-diamino-1,2,4, triazinas de alfa-cetonitrilos. (27)

Mecanismo de acción

Lamotrigine es un pentilentriazina, el cual fué sintetizado como uno de una secuencia de antagonistas de ácido fólico, en respuesta a que los folatos fueran proconvulsivantes. Sin embargo, actua principalmente inhibiendo la liberación de aminoacidos excitatorios y por lo tanto estabiliza la membrana neuronal vía bloqueo de los canales de sodio sensibles a voltaje. El principal transmisor excitatorio rápido en el cerebro es el glutamato, aunque el aspartato y varios análogos del ácido

dicarboxílico muestran propiedades similares. Como la carbamacepina y la fenitoina en los roedores lamotrigine bloquea el desarrollo y la extensión del "kindling" y puede potencialmente inhibir la postcarga (actividad electroencefalográfica "like"-crisis), inducida por electroshock máximo y por pentilentetrazol. Lamotrigine inhibe la liberación de glutamato "in vitro" inducida por veratrine cuando un umbral de depolarización a concentraciones de 4 mg/l es usado, y libera aspartato a concentraciones más altas (10 mg/l). Su actividad en el potencial evocado visual de post- descarga concuerda con un amplio espectro de actividad anticonvulsivante, incluyendo actividad contra crisis de ausencia. Dosis únicas en el hombre reducen el conteo de picos interictales y fotosensibilidad. (8,19,20,26,27,39,45.)

Farmacología.-

el Lamotrigine tiene un perfil antiepiléptico parecido al de la fenitoina (efectivo en las pruebas de shock eléctrico máximo y de metrazol, e ineficaz en pruebas de umbral). Además de esto, tiene propiedades en común con las drogas anti-ausencias de suprimir los potenciales evocados visuales. El Lamotrigine ha probado ser efectivo en 5 especies animales: ratón, rata, cobayo, perro y mono Tití. Los efectos antiepilépticos son aditivos a los de la fenitoina y el fenobarbital, y no hay interacciones conocidas con otras drogas antiepilépticas (DAE). Los niveles sanguíneos efectivos están en el orden de 1 a 3 ug/ml en todas las especies estudiadas. A dosis cercanas a las dosis anticonvulsivas ED50, no presenta efectos aparentes sobre el EEG, potenciales evocados, la conducta, o el sistema cardiovascular. Los ratones presentaron ataxia a dosis 36 veces las del ED50. (8,23,26,27,28)

Bloquímica.-

El Lamotrigine posee una acción inhibitoria débil sobre la reductasa del dehidrofolato "in vitro", pero no produce cambios "in vivo" en las concentraciones tisulares de folato. En las ratas embarazadas, una dosis 10 veces la ED50 produce una depresión ligera y reversible en las concentraciones de folato en el feto; no se demostró ningún efecto teratogénico. En ratas macho, básicamente de la clase Wistar (pero no en hembras, ni en otras especies), se presenta una acumulación reversible de Lamotrigine en los riñones.

Farmacocinética y metabolismo.-

El Lamotrigine es fácilmente absorbido y uniformemente distribuido en varios compartimentos corporales. Los principales metabolitos son glucurónidos, los cuales son eliminados por vía renal. La vida media en plasma varía de 2 a 4 horas en el perro, y de 12 a 52 horas en el mono *Cynomolgus*. No posee efecto inductor o inhibitorio conocido sobre los sistemas enzimáticos hepáticos; la unión a proteínas varía entre especies de un 40 a 60%. (13,21,26,27,36,39,48)

Toxicidad en animales de experimentación.

- Toxicidad aguda = en ratas y ratones la LD50 es 40-100 veces la ED50.
- Toxicidad subaguda (estudios a 30 días) = en monos Tití, la administración crónica de 50 mg/kg/día (dosis aproximadamente 10 veces la ED50) indujo salivación y ataxia moderada. No hubieron cambios histopatológicos, ni muertes. A las ratas que se les administró 50 mg/kg/día, algunas veces exhibieron degeneración miocárdica focal o convulsiones, después de 10 días. También hubo retardo en el vaciamiento gástrico. La acumulación renal descrita anteriormente, solo ocurrió en ratas macho, y fué reversible. En perros, la conducción

aurículo-ventricular se prolongó en forma dosis-dependiente; esto no fué observado en otras especies, debido a la presencia de un metabolito único en el perro (no ocurren cambios EKG en el hombre, y no se ha detectado dicho metabolito en el plasma humano). Se observa unión a la melanina en estudios auto-radiográficos, sin embargo no se ha observado toxicidad retiniana en estudios histológicos, y la función visual permanece inalterada.(27)

Teratogenicidad.-

En ratas (dosis hasta 30 mg/kg/día) y en ratones (dosis hasta 125 mg/kg/día, 60 veces la ED50) no se encontró ningún efecto teratogénico. Hubo una ligera reducción del folato en el cerebro y el hígado de los recién nacidos, pero este fué rápidamente reversible y no se presentó retraso en el desarrollo. Es de hacer notar que en los mismos modelos, la fenitoína exhibió un marcado efecto teratogénico a dosis 15 veces las ED50.(27)

Mutagenicidad in vitro.-

En concentraciones citotóxicas, el Lamotrigine no mostró mutagenicidad en las pruebas de incorporación microsómica en Salmonella, o en cultivos de linfocitos humanos.(27)

Estudios Iniciales en voluntarios.-

- Estudio inicial en humanos = cinco sujetos masculinos recibieron dosis escalonadas de Lamotrigine. La dosis única máxima administrada fué de 240 mg. Un sujeto se sintió ligeramente mareado 1-2 horas después de tomar la dosis de 240 gmg, pero los otros dos sujetos con niveles plasmáticos más altos no tuvieron ningún efecto. No hubo efecto sobre la presión arterial, frecuencia cardiaca,

pruebas de función visual, química sanguínea, hematología, N-acetil-glucosaminidasa urinaria (NAG) o en el EKG.

- Estudio farmacocinético convencional = es este estudio, 7 hombres y 3 mujeres voluntarios recibieron una dosis única de 120 mg de Lamotrigine. No se reportaron experiencias adversas. El Lamotrigine fué rápidamente absorbido en todos los voluntarios (T_{max} = 2.7 horas). La vida media plasmática varió de 15 a 35 horas (media de 24 horas) y el volumen promedio de distribución fué de 1.2 L/kg. El 70% de la dosis administrada fué recuperada en la orina y el 90% de la dosis recuperada estaba en forma de ácido-glucurónico conjugado. Hubo una excelente correlación entre los niveles de saliva y de plasma, y la tasa saliva/plasma parece ser una buena indicación de los niveles libres de Lamotrigine. Ha sido mostrado que el Lamotrigine se une en aproximadamente 55% a las proteínas plasmáticas. (13)

- Estudio multidosis = quince voluntarios masculinos sanos fueron ubicados al azar para recibir Lamotrigine o placebo, y 10 recibieron la droga activa. El régimen de dosificación fué de 120 mg cada 12 horas el primer día del estudio y 60 mg c/ 12 horas en los seis restantes. El nivel promedio en estado estable plasmático fué de 2 ug/ml y la vida media promedio de 25.5 horas. No se observaron efectos en las pruebas de función visual (sensibilidad retiniana al parpadeo, electroculografía y adaptación a la oscuridad), función del S.N.C. (velocidad máxima sacádica, oscilación del cuerpo), electrocardiograma (PQ, QRS, QT, QTC, FC) y en la presión arterial. No hubieron efectos colaterales importantes. Un sujeto se constipó el primer día del estudio y permaneció así durante 10 días seguidos, y este efecto pudo haberse relacionado con la droga en vista de la inhibición de la motilidad gástrica observada en ratas. Un sujeto se quejó de sensación de "confusión" durante todo el estudio. Sus niveles plasmáticos fueron de 4 ug/ml, los cuales están dentro de los más altos observados en este estudio. La toxicidad renal fué evaluada por los siguientes parámetros: microscopía urinaria, depuración de creatinina, y excreción de: alanina- aminopeptidasa, lactato-deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, n-acetil-glucosaminidasa, sodio, potasio, calcio, fosfato y beta-2-microglobulina. No se observaron efectos relacionados con la droga. No hubieron cambios hematológicos o en la química sanguínea durante la administración del Lamotrigine

o en los cinco días subsiguientes.(13)

- Comparación entre dosis única en doble ciego con fenitoína y diazepam = doce individuos masculinos, voluntarios sanos, recibieron cada uno en 6 días diferentes, uno de los siguientes tratamientos: Lamotrigine 120 y 240 mg, fenitoína 500 mg en la mañana del estudio, fenitoína 500 mg 12 horas antes de iniciar el estudio y otros 500 mg la mañana del experimento, diazepam 10 mg, o placebo; bajo un diseño balanceado, doble ciego, cruzado y al azar. El desempeño psicomotor fué medido por el rastreo adaptativo, el análisis del movimiento ocular y el movimiento corporal, así como los diversos efectos subjetivos por medio de una escala análogica-visual. La fenitoína tanto a dosis única como a dosis múltiple indujo un deterioro significativo en los movimientos oculares de rastreo y sacádicos, en el desempeño del rastreo adaptativo, incrementó las oscilaciones del movimiento del cuerpo y causó diversos efectos subjetivos, como también sucedió para el diazepam. Con excepción de un incremento pequeño, pero significativo en las oscilaciones en el movimiento corporal a las 2 horas de administrar 240 mg de Lamotrigine, ninguna de las medidas fué afectada en todo momento con las dosis de Lamotrigine.(12)

2. ESTUDIOS PREVIOS:

Hasta donde conocemos, no existen en nuestro país experiencias similares o de otra naturaleza metodológica, en relación al uso del Lamotrigine en paciente portadores de Epilepsia.

Estudios clínicos.-

1.- Estudio de dosis única en pacientes epilépticos = algunos pacientes epilépticos que dieron su consentimiento y que se encontraban recibiendo medicación concomitante, tomaron una dosis oral de 120 mg (4 sujetos) o de 240 mg (12 sujetos). En este estudio, 5 pacientes reportaron efectos colaterales que fueron diplopía, mareos, temblor, acúfenos y prurito; estos fueron moderados y generalmente transitorios y 3 instancias parecieron representar la exacerbación de las quejas ya existentes debidas a la co-medicación. Seis de los pacientes eran fotosensibles a la E.L.I. y todos mostraron una reducción significativa o aún la abolición a dicha fotosensibilidad que comenzaba de 1.5 a 6.5 horas después de la administración del Lamotrigine, y continuó hasta por 20 horas. Cinco sujetos habían mostrado descargas epileptiformes espontáneas durante el monitoreo telemétrico del E.E.G., estas descargas también se redujeron de un 30 a un 90% en el curso de las 15 horas posteriores a la administración del Lamotrigine. La vida media de eliminación del Lamotrigine fué reducida a aproximadamente 12 horas en pacientes que estuvieron tomando carbamazepina o fenitoína, y fué prolongada cerca de 50 horas en aquellos que estaban tomando únicamente valproato de sodio.

2.- Segundo estudio de dosis única = fué conducido en nueve pacientes epilépticos, cada uno recibiendo 120 mg de Lamotrigine ó 240 mg ó placebo en orden balanceado en condiciones de doble ciego. No ocurrieron experiencias adversas significativas. Subsecuentemente, un segundo estudio fué conducido para examinar la tolerancia a las dosis de 360 y 480 mg, nuevamente no ocurrieron experiencias significativas adversas, pero un paciente experimentó alteración transitoria en la marcha, y otro en la dosis de 480 mg desarrolló nistagmo

brevemente.

3.- Estudio farmacocinético de dosis única y dosificación de Lamotrigine durante una semana = en un estudio abierto, no controlado, 23 pacientes institucionalizados con epilepsia refractaria recibieron una dosis única de 100 mg de Lamotrigine, para determinar la vida media del fármaco. Nueve paciente bajo antiepilépticos inductores enzimáticos tuvieron una vida media de Lamotrigine de 14 horas, con variación de 6-18 horas, a excepción de un paciente bajo fenobarbital con una $t = 30$ horas. Trece pacientes tomando antiepilépticos inductores y valproato de sodio tuvieron una vida media promedio de 29 horas con variación de 18-51 horas, a excepción de un paciente bajo carbamazepina, con una $t = 13$ horas. Veinte pacientes recibieron entonces dosis de 50-250 mg de Lamotrigine diariamente durante una semana. Hubo una disminución de aproximadamente 50% en el número total de crisis en la semana en la que el Lamotrigine fué administrado, comparado contra los pacientes que recibieron placebo también por 7 días. Los niveles "valle" (trough) de Lamotrigine variaron de 0.6 a 4.6 mg/ml. El tratamiento fué suspendido abruptamente y en nueve pacientes ocurrió un incremento en el número de crisis. Hubieron pocos reportes de mareo y somnolencia, mismos que se consideraron como leves. El análisis promedio de los valores de química sanguínea y hematológicos mostraron algunos cambios significativos, pero estos no fueron considerados de significancia clínica y no se incrementó significativamente el número de pacientes con valores anormales para cualquier parámetro dado durante el periodo post-tratamiento comparado con la evaluación inicial. Dos pacientes mostraron caídas de 5000 y 4000 en la cuenta total de granulocitos; a pesar de estas caídas, los valores se mantuvieron dentro del rango normal y los pacientes se encontraron bien clínicamente. Otro individuo mostró un incremento en la cuenta leucocitaria de 5000. Es difícil interpretar estos cambios en este estudio abierto no controlado. (21)

4.- Estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, de una semana como terapia de adición = diez pacientes con epilepsia parcial refractaria bajo los regímenes usuales de drogas antiepilépticas completaron un ensayo bajo condiciones de doble ciego controlado con placebo. Siete de los 10 mostraron una

reducción de las crisis cuando recibieron Lamotrigine, uno no mostró cambios, y 2 empeoraron. El número total de ataques en el régimen de Lamotrigine fué de 21 comparado con 69 del grupo placebo. Hubo una clara tendencia a la disminución de eventos bajo Lamotrigine. Las dosis utilizadas fueron de 125-300 mg/día. Las experiencias adversas que se reportaron incluyeron ataxia, mareo y depresión. Mismas que se asociaron a niveles "valle" de 1.99 a 3.18 ug/ml.

5.- Estudios de Eficacia. Se realizaron cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo, al azar, cruzados, de lamotrigine adicional a un regimen estandar de DAE's en pacientes con crisis refractarias, los cuales se completaron y analizaron para investigar la eficacia de Lamotrigine. Los primeros tres, realizados en Holanda (Binnie et al., 1989), Cardiff (Jawad et al., 1989), y Calfont (Sanders et al., 1990), tuvieron diseños similares, utilizando cinco fases: basal (8 semanas); periodo de tratamiento 1 (12 semanas); lavado 1 (6 semanas); periodo de tratamiento 2 (12 semanas); y lavado 2 (6 semanas). El cuarto estudio, en Bordeaux (Loiseau et al., 1990), tuvo fases más cortas.

Treinta pacientes con crisis parciales refractarias completaron el estudio en Holanda. Los pacientes continuaron recibiendo DAE's convencionales: 2 pacientes estuvieron recibiendo 4 DAE's; 12, tres DAE's; 14, dos DAE's; y 2, una DAE (número promedio de DAE's = 2.5). La dosis diaria total de lamotrigine tuvo un rango desde 50 a 400 mg; esta dosis produjo un promedio estimado de concentración plasmática de lamotrigine de 1.47 ug/ml. Diecinueve de los 30 pacientes mostraron una mejoría en tratamiento con Lamotrigine.

El estudio realizado en Cardiff involucró 21 pacientes con crisis parciales refractarias. Los pacientes continuaron recibiendo DAE's: 17 pacientes estuvieron recibiendo dos DAE's y 4, una DAE (número promedio de DAE's = 1.8 por paciente). La dosis estratégica en este estudio logró alcanzar concentraciones plasmáticas de lamotrigine de 1.5 a 2.5 ug/ml. La dosis diaria administrada de lamotrigine tuvo un rango de 75 a 400 mg., produciendo una concentración plasmática media de lamotrigine de 1.9 ug/ml., en los 21 pacientes del estudio. Todos los 21 pacientes completaron el estudio, y 18 de estos mostraron una mejoría con tratamiento de

Lamotrigine.

En Chalfont, los 18 pacientes incluidos en el estudio todos eran residencial, con crisis refractarias. Los pacientes continuaron con DAE's convencionales: 10 pacientes recibieron tres DAE's; 6, dos DAE's, y 2, una DAE (número promedio de DAE's 2.4). La dosis diaria de Lamotrigine tuvo un rango de 100 a 300 mg, produciendo una concentración plasmática media de Lamotrigine de 2.1 ug/ml. Doce de los 18 pacientes tuvieron menos crisis durante el período de tratamiento con Lamotrigine comparado con placebo.

En Bordeaux, 23 pacientes con crisis parciales refractarias completaron el estudio. Los pacientes continuaron con DAE's convencionales: 15 pacientes recibieron dos DAE's y 8 una DAE (número promedio de DAE's 0 1.7). La dosis de Lamotrigine prescrita durante el estudio tuvo un rango de 75 a 300 mg produciendo una concentración plasmática media de 1.47 ug/ml. Un total de 15 de 23 pacientes mostraron una mejoría con tratamiento de Lamotrigine.

Los cuatro estudios de eficacia fueron analizados de acuerdo a un modelo cruzado de dos períodos usando la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon (Koch, 1972). Una estimación del efecto del tratamiento de Lamotrigine sobre el total de crisis fué obtenido por calcular el porcentaje de reducción de crisis dado como Lamotrigine/placebo x 100. La mediana del porcentaje de reducción en el total de crisis y su 95 % de intervalo confidencial fueron entonces derivados usando el teorema binominal y orden estadístico. Los resultados de los cuatro estudios se exponen en la siguiente tabla:

Valor de p

| Estudio | No. pat. | T.C. | C.P. | C.G. | M%RTC | 95% I.C.(%) |
|-----------|----------|---------|---------|---------------------|-------|-------------|
| Holanda | 30 | <0.02 | < 0.01 | NA | 17 | 0-30 |
| Cardiff | 21 | < 0.002 | < 0.001 | < 0.05 | 59 | 34-76 |
| Chalfont | 18 | NS | NS | < 0.05 ⁺ | 18 | -14-29 |
| Bourdeaux | 23 | < 0.05 | < 0.05 | NA | 23 | -11-52 |

Adoptado de Koch (1972)

NS, no significativo, NA, no analizable, insuficientes pacientes.

⁺ Análisis de últimas 8 semanas de tratamiento.

Los datos de los cuatro estudios fueron sumados en un meta- análisis, para proporcionar una visión de los resultados y una más precisa estimación de los efectos del tratamiento. De los 92 pacientes, 64 (70%) tuvieron menos crisis totales en el período de tratamiento de Lamotrigine comparado con el período de tratamiento con placebo. Veinticinco pacientes (27%) tuvieron una reducción 50% en las crisis comparado con placebo. La prueba para efectos del tratamiento mostró una significancia estadística diferenciada en favor de Lamotrigine (p <0.001). La mediana de reducción de crisis para crisis totales fué 27 % con un intervalo confidencial de 19-34 % y un coeficiente de confianza de 0.941.

Los datos de eficacia muestran que Lamotrigine tiene eficacia antiepiléptica y es efectivo en reducir las crisis parciales y tónico clónico generalizadas, insatisfactoriamente controladas con drogas antiepilépticas convencionales.

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de lamotrigine en pacientes con crisis parciales a tratamiento, ha sido realizado en Los

Estados Unidos (Risner et al., 1990) 88 pacientes completaron las 43 semanas de protocolo las cuales comprendieron dos fases de tratamiento de 14 semanas en las cuales el medicamento de estudio fué gradualmente instalado en las primeras tres semanas y reducido en las últimas dos semanas. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias de 400 mg. de Lamotrigine (69 pacientes) ó 300 mg (12 pacientes) y los niveles plasmáticos medios tuvieron un rango de 1.64 a 2.94 ug/ml; casi todos los pacientes estuvieron recibiendo DAE's dos (50 pacientes) ó uno (36 pacientes). Cincuenta y siete pacientes (65 %) tuvieron menos crisis parciales con Lamotrigine comparado con placebo, con 44 % de pacientes mostrando al menos un 25 % de reducción de crisis parciales y 20 % mostrando al menos un 50 % de reducción de crisis parciales. La reducción media en la frecuencia de crisis fué 25 % , con un 95 % de intervalo confidencial de 14-35%. esta reducción fué estadísticamente altamente significativa ($p < 0.001$).(32)

En conclusión.- el Lamotrigine ha sido administrado a individuos voluntarios sanos sin encontrar ningún efecto colateral significativo. Los niveles plasmáticos estuvieron en el orden del 4 x ED50 de la prueba de electrochoque máximo en ratas.

3.HIPOTESIS:

El Lamotrigine exhibe propiedades farmacológicas deseables: amplio espectro, buena biodisponibilidad, vida media prolongada, sin inducción de enzimas, moderada unión a proteínas; y además de esto, parece ser considerablemente menos tóxico que las drogas antiepilépticas (DAE) ya establecidas, como se documenta por estudios agudos y crónicos en animales y humanos.

4.OBJETIVOS:

Los objetivos primarios de éste estudio son:

A). Evaluar la eficacia del Lamotrigine como terapia de adición en pacientes con crisis parciales pobremente controladas con la terapia antiepiléptica previamente prescrita.

B) Evaluar la seguridad del Lamotrigine como terapia de adición en pacientes con crisis parciales pobremente controladas con la terapia antiepiléptica previamente prescrita.

El objetivo secundario del estudio es:

Examinar las posibles interacciones entre el Lamotrigine y otras DAE con referencia a las concentraciones plasmáticas.

5. MATERIAL Y METODOS:

Este es un estudio cruzado, al azar, doble-ciego y controlado con placebo del Lamotrigine añadido a un régimen existente de drogas antiepilépticas clásicas. Se seleccionaron de la Clínica de Epilepsia 14 pacientes que llenaron los criterios de inclusión del presente estudio, registrándose una línea basal durante un período de 12 semanas, con el registro diario de crisis, exploración física general y neurológica, más evaluación con exámenes de laboratorio y gabinete. Estos pacientes se sometieron al estudio con el siguiente protocolo:

CRITERIOS DE INCLUSION:

Las siguientes medidas son evaluadas para cada paciente potencial para calificar e ingresar al estudio. Este "chequeo" debe realizarse entre 3 y 14 días antes del inicio.

- 1) Edad entre 15 y 65 años.
- 2) Diagnóstico. Un diagnóstico confiable de epilepsia no complicada por la sospecha de crisis psicogénicas.
- 3) Tipo de crisis. Debe de presentar crisis parciales.

Las crisis parciales debe ser fácilmente reconocibles por el paciente, acompañantes o parientes. Las crisis deben ser clasificables de acuerdo a la La Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas (1981), la cual se utilizará para la documentación.

- 4) Frecuencia de las crisis. Al menos 4 crisis parciales por mes.
- 5) Registro de crisis. Los pacientes deben tener un diario con el registro de las

crisis de los 3 meses previos, con una cuenta diaria de las crisis para cada tipo.

6) Resistencia a la terapia. Las crisis deben ser resistentes a las drogas de primera elección (adecuada al tipo de epilepsia o crisis), administradas a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

7) Comedicación. La medicación antiepiléptica no deberá de cambiarse durante los 3 meses previos, y asegurarse de no modificarse durante todo el estudio.

8) Informe de consentimiento. Este será obtenida de todos los pacientes y adicionalmente de los padres o tutores, si el paciente es menor de 18 años o es considerado como incompetente. El consentimiento por escrito será obtenido de los padres, tutores o pacientes competentes.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1) Salud en general. Enfermedad orgánica o psiquiátrica severa (diferente a la epilepsia), subnormalidad mental severa, y enfermedad neurológica progresiva.

2) Muestreo de laboratorio. Los valores anormales del muestreo de laboratorio, como se especifica en el apendice 1, considerados de significancia clínica y no atribuibles a la inducción enzimática por la co-medicación actual.

3) "Status Epilepticus". Haber padecido "status epilepticus" en los últimos 6 meses; ó más de una vez en los últimos dos años.

4) Co-medicación anti-epileptica. El uso de drogas de investigación (no comerciales) en los últimos 6 meses. Más de dos drogas antiepilépticas (incluyendo drogas de 2a y 3a elección).

5) Otras drogas. La medicación crónica diferente a la de las DAE's y los anticonceptivos orales. El abuso del alcohol y otras sustancias.

6) Incapacidad para cumplir los requisitos del protocolo. Evidencia seria de falta de consentimiento , falta de asistencia a la clínica y fallas en la documentación de las crisis y/o las experiencias adversas.

7) Embarazo, lactancia o exposición al riesgo de embarazarse. Pacientes femeninas aceptables: post-menopáusicas, aquellas que se han sometido a histerectomía, ooforectomía o esterilización, el uso de DIU o anticonceptivos orales (dosis altas si esta bajo drogas inductoras de enzimas).

CRITERIOS DE RETIRO:

- 1) Retiro del informe de consentimiento por el paciente o sus parientes.
- 2) El desarrollo de experiencias adversas severas o inaceptables o sospechosas, incluyendo las anomalías hematológicas ó bioquímicas. En estos casos, el investigador notificará inmediatamente por telefono al médico encargado, seguido de un informe escrito detallando lo acontecido.
- 3) Deterioro en el control de crisis, lo suficiente para causar preocupación clínica.
- 4) Evidencia de seria falta de obediencia.
- 5) Otros padecimientos severos.

METODOLOGIA (pasos sucesivos numerados)

Fase 0 = Selección y registro basal.

Fase 1 = Período de 12 semanas de tratamiento con Lamotrigine o placebo.

Fase 2 = Disminución gradual en una semana y tratamiento con placebo por 3 semanas.

Fase 3 = Período de 12 semanas de tratamiento con placebo o Lamotrigine.

Fase 4 = Disminución gradual en una semana y tratamiento con placebo por 3 semanas.

Drogas y Dosificación:

A) Medicamento de prueba.- El Lamotrigine se presenta en forma de cápsulas blancas. Mismas que son proporcionadas en dos concentraciones: 50 y 100 mg, para totalizar la dosis diaria como se muestra a continuación:

| Concentración de la Cápsula | No. de cápsulas | Total de la dosis diaria (mg) |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|
| 50 mg | 2 | 100 |
| | 3 | 150 |
| 100 mg | 2 | 200 |
| | 3 | 300 |

Dosificación de Lamotrigine.- Los datos obtenidos en aproximadamente 40 pacientes en los Centros de Heemstede y Chalfont, mostraron que los clásicos antiepilépticos inductores enzimáticos reducen la vida media del Lamotrigine, mientras que el valproato la incrementa.

En vista de esto, los pacientes se dividieron en dos grupos para los propósitos de la dosificación:

I) "Inductores" = aquellos pacientes que estaban recibiendo carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (y primidona), o sus combinaciones, pero NO recibiendo valproato. Estos pacientes probablemente tendrán un acortamiento en la vida media del Lamotrigine de aproximadamente 12 horas (variación de 6-20 horas) debido a la inducción enzimática.

II) "Inductores + VPA" = aquellos pacientes que estaban recibiendo carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (y primidona) y ADEMÁS el valproato. Estos parecen tener una vida media de Lamotrigine de aproximadamente 30 horas (variación de 20-50 horas) posiblemente debido a la combinación de la inducción por medio de los inductores y de la inhibición del metabolismo por el valproato.

Las dosis diarias totales para los pacientes en los dos grupos se muestran a continuación:

T A B L A

| Tipo de paciente | Semana 1 | Semana 2-12 | Semana 13 |
|-----------------------|--|---|--|
| I) Inducido | 200 mg | 300 mg | 200 mg |
| (t+ 6-20 h) | (cápsulas de 100 mg) (1 c/12 h) | (cápsulas de 100 mg) (1 p/mañana 2 p/noche) | (cápsulas de 100 mg) (1 c/12 h) |
| II) Inducido + VPA | 100 mg (cápsulas de 50 mg) (1 c/12 h) | 150 mg (cápsulas de 50 mg) (1 p/mañana 2 p/noche) | 100 mg (cápsulas de 50 mg) (1 c/12 h) |

Si el paciente no presenta reacciones clínicas significativas, mismas que el Neurólogo pudiera atribuir razonablemente al Lamotrigine, la dosis deber ser prescrita como se muestra en la tabla.

En la semana 1, los pacientes reciben la dosis diaria prescrita, como una cápsula en la mañana (9:00 h) y una cápsula en la noche (21:00 h). En las semanas 2-12, los pacientes reciben la dosis diaria prescrita como una cápsula en la mañana (9:00 h) y dos cápsulas en la noche (21:00 h). En la semana 13 los pacientes reciben la dosis diaria prescrita, como una cápsula en la mañana (9:00 h) y una cápsula en la noche (21:00 h). En las semanas 14- 16, los pacientes reciben una cápsula de placebo en la mañana (9:00 h) y una cápsula de placebo por la noche (21:00 h).

Este horario se aplica a pacientes que son seleccionados al azar para recibir Lamotrigine en la primera mitad del estudio. Los pacientes que son seleccionados al azar para recibir el placebo en la primera mitad del estudio, les será proporcionado el mismo número de cápsulas como aquella que reciben de Lamotrigine mismo que les será administrado durante las semanas 17-28, como ya ha sido mencionado.

El Lamotrigine y el placebo son preparados como cápsulas idénticas por la Fundación Wellcome Ltd, Dartford. Las cápsulas son empacadas en frascos individuales para cada paciente, de acuerdo al código aleatorio.

Los números del 1 al 20 serán asignados al tipo de pacientes I., y los números del 21 al 40 a los pacientes del tipo II. (ver la tabla precedente). Cada paciente recibe un frasco para cada uno de los periodos subsecuentes, mismos que contienen las cápsulas de placebo o bien la substancia activa, de acuerdo al código aleatorio de selección, de acuerdo al siguiente esquema:

Pacientes # 1 al 20

| SEMANAS | # DE CAPSULAS/FRASCO | CONTENIDO |
|---------|----------------------|------------------------------|
| 1-4 | 97 | Placebo ó Lamotrigine 100 mg |
| 5-8 | 104 | Placebo ó Lamotrigine 100 mg |
| 9-13 | 118 | Placebo ó Lamotrigine 100 mg |
| 14-16 | 62 | Placebo |
| 17-20 | 97 | Lamotrigine 100 mg ó placebo |
| 21-24 | 104 | Lamotrigine 100 mg ó placebo |
| 25-29 | 118 | Lamotrigine 100 mg ó placebo |
| 30-32 | 62 | Placebo |

Pacientes # 21 al 40

| SEMANAS | # DE CAPSULAS/FRASCO | CONTENIDO |
|---------|----------------------|-----------------------------|
| 1-4 | 97 | Placebo ó Lamotrigine 50 mg |
| 5-8 | 104 | Placebo ó Lamotrigine 50 mg |
| 9-13 | 118 | Placebo ó Lamotrigine 50 mg |
| 14-16 | 62 | Placebo |
| 17-20 | 97 | Lamotrigine 50 mg ó placebo |
| 21-24 | 104 | Lamotrigine 50 mg ó placebo |
| 25-29 | 118 | Lamotrigine 50 mg ó placebo |
| 30-32 | 62 | Placebo |

Cada frasco es marcado con el número del paciente y los números de las semanas; los frascos son doblemente etiquetados y cuando se administran, una etiqueta es despegada y colocada en las formas especiales de recolección de datos.

Cada frasco contiene 20 cápsulas más de las requeridas para la dosificación máxima del programa. La cuenta de las cápsulas se realiza sobre los frascos regresados como medida de seguridad de la obediencia del paciente y de acuerdo a la dosis registrada.

B) Medicación antiepiléptica concomitante.- durante el estudio, todos los pacientes se mantienen con sus regímenes anteriores de drogas antiepilépticas. Los niveles plasmáticos son medidos al inicio y en intervalos fijos durante el estudio. Si las concentraciones de las DAE concomitantes cambian marcada y sistemáticamente, el investigador revisa la obediencia del paciente, o cambia las dosis si es necesario. Idealmente, la dosis de las DAE concomitantes deberán mantenerse constantes (estudios previos sugieren que el Lamotrigine no afecta las concentraciones séricas de otros medicamentos).

Valoración de los pacientes.

A) Se llevan a cabo las siguientes evaluaciones previas:

- 1.- Examen físico y neurológico incluyendo fundoscopia y signos vitales (presión sanguínea y frecuencia cardíaca).
- 2.- Electroencefalograma clásico de 8 canales.
- 3.- Pruebas de laboratorio clínico: Hematología de rutina. Química sanguínea. Análisis de orina. (Apéndice 1).
- 4.- Son medidas las concentraciones "valle" de los medicamentos antiepilépticos. Las muestras sanguíneas son obtenidas en la mañana, aproximadamente a las 9:00 a.m., antes de que el paciente haya tomado su dosis matutina (12 h - 1 h después de la última toma). Se registra el momento de la venopunción en relación a la dosis previa de la droga. Esto es particularmente importante cuando las concentraciones mínimas ("valle") no puedan obtenerse por cualquier motivo.
- 5.- Se crea un registro sobre los antecedentes de las crisis, tipo y frecuencia en los tres meses previos, los antecedentes médicos y un listado de experiencias adversas previas. Cualquier evidencia de focos epileptógenos en EEG previos es registrada.

B) Periodo de estudio.

Durante todo el estudio, los pacientes mantienen un registro diario de la frecuencia de las crisis de acuerdo con su tipo. También registran las experiencias desagradables. Estas son registradas por el investigador en las formas de colección de datos apropiadas. Se les pide que regresen las cápsulas que no hayan utilizado, para corroborar que el medicamento del ensayo ha sido tomado.

Los pacientes tienen acceso al número telefónico de los médicos responsables, a quienes podrán contactar si tienen una experiencia desagradable.

Fase 1 (semanas 1-12):

Los pacientes son observados por el investigador al final de las semanas 1,2,4,7,8,12.

Durante cada visita, las siguientes pruebas son efectuadas: Frecuencia de las crisis, hematología, bioquímica, análisis de orina, niveles "valle" de DAE y de Lamotrigine, a menos que se señale otra cosa. Los signos vitales son anotados y las experiencias adversas evaluadas. El investigador hace una evaluación global de las crisis de los pacientes en las 12 semanas de esta fase, comparado con la línea basal notada en los antecedentes. Los exámenes físicos y neurológicos se efectúan al final de las semanas 8 y 12. El EKG se realizará al final de la semana 12. Si el paciente se quejase de cualquier experiencia desagradable, la cual el investigador crea atribuible al medicamento en estudio, la dosis podrá reducirse omitiendo una o dos cápsulas.

Lavado 1 (semanas 13-16):

Dos tercios de la dosis de Lamotrigine se administran en la semana 13 y el placebo en las semanas 14, 15 y 16. Los pacientes son observados al final de la semana 13 cuando las experiencias adversas y los signos vitales son registrados. Al final de la semana 16, el EKG y los exámenes físico y neurológico son practicados conjuntamente con los análisis hematológicos, bioquímicos y de orina, así como las concentraciones "valle" de las DAE's de de lamotrigine. Los signos vitales de medirán y se anotarán las situaciones adversas.

Fase 2. (semana 17 - 28):

Como en la fase 1, aquellos pacientes bajo lamotrigine, ahora recibirán el placebo y viceversa.

Lavado 2 (semana 29 - 32):

Los pacientes deberán regresar los frascos de los medicamentos al final de las semanas 4, 8, 13, 16, 20, 24, 29, y 31. Las cápsulas que sobren se contarán para corroborar el grado de acatamiento.

C) Si el paciente es retirado del experimento, los siguientes procedimientos son instituidos:

- 1.- Disminución gradual de la droga de acuerdo al periodo de disminución; alternativamente, si la droga se suspende abruptamente, el paciente podría requerir observación continua en el hospital.
- 2.- Todas las medidas de término de estudio (como se programó para la semana 28), se realizarán inmediatamente antes de la reducción/retiro del Lamotrigine.

3.- Estas observaciones y sus mediciones, se repetirán 4 semanas después de la última dosis de Lamotrigine.

Código de selección al azar:

El código que designa el medicamento para cada paciente durante la fase 1 y fase 2 del experimento, son mantenidos en sobres cerrados individuales para cada paciente registrado.

1.- El código de selección al azar puede romperse para un paciente en particular en el caso de un evento clínico significativo e inesperado de suficiente importancia para que el investigador necesite conocer el tratamiento del estudio para asegurar el mejor manejo subsecuente. Los sobres no se abrirán bajo ninguna otra circunstancia, e idealmente todos los sobres permanecerán sellados y se regresarán a los Laboratorios Wellcome de Investigación (LWI) al terminar el estudio.

2.- El código para los pacientes que completen el estudio, no es violado hasta que el último paciente haya completado el segundo periodo de lavado. Al término, el código es roto, y nunca abriendo los sobres de los pacientes en forma individual.

Análisis de los datos:

El método principal para su análisis estadístico será definido aquí; no obstante, debe considerarse que en ausencia de información, los detalles completos de procedimientos no pueden especificarse.

1.- El análisis de la eficacia óptima. Se hace en una comparación intra-paciente sobre la cuenta de las crisis totales, los días en que las crisis se presentaron, así como una evaluación global durante los periodos de tratamiento con Lamotrigine y el placebo (Fases 1 y 2 del ensayo). Se efectúa una tabulación del número de

pacientes en los que la cuenta total de crisis cambió por la siguiente escala: entre 0-25%, 26- 50% y 51-100%.

Los efectos del retiro de la droga se examinarán de acuerdo al análisis de frecuencia de crisis durante los periodos de lavado, comparando los índices después de la eliminación del tratamiento con placebo con aquellos que suspendieron el Lamotrigine.

Estos análisis únicamente constituyen lo más obvio y cuando la información esté a la mano, otras comparaciones relevantes y procedimientos podrían ser útiles por lo que serían aplicados apropiadamente.

2.- Análisis de la información de seguridad. Todas las variables clínicas individuales y los resultados de laboratorio con sus valores medios son representados gráficamente. Las tabulaciones se hacen de acuerdo a la frecuencia de los valores anormales. Se tabula el número de reportes de los eventos adversos en las dos fases del tratamiento

3. Las concentraciones plasmáticas de las DAE's concomitantes durante el período de dosificación de Lamotrigine se comparan con las concentraciones durante el período de placebo.

6.PARTICIPACION DE OTRA INSTITUCION.

A) Nombre la(s) institución(es) y porcentaje de coparticipación al trabajo total del proyecto.

Burroughs Wellcome de México (BWM) con un 50%.

B) Indique los métodos y trabajos que serán llevados a cabo por la(s) institución(es) coparticipantes.

Por parte de Burroughs Wellcome de México:

- Aporte de los medicamentos de prueba de acuerdo a lo previsto por el protocolo
- Aporte del material de trabajo clínico
- Aporte económico

Por parte de la Clínica de Epilepsias:

- Elaboración y conclusión del Protocolo
- Administración de los bienes destinados al protocolo

FECHA DE INICIO : AGOSTO 1991

FECHA DE INICIO REAL: SEPTIEMBRE 1991

FECHA DE TERMINACION PROGRAMADA: 1993

FECHA DE TERMINACION REAL: 1993

7. CONSIDERACIONES ETICAS. (en caso de que el protocolo sea clínico).

A) Apéndice . Declaración de Helsinki, revisión de Hong Kong, 1989.

B) Consentimiento y aprobación de cláusulas.

Una relación de los objetivos del estudio y de los procedimientos a seguir se proporcionará junto con la información concerniente a los posibles riesgos e inconvenientes involucrados, tanto en forma verbal como escrita. Se le insistirá al paciente en el hecho particular de que podrá retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento del mismo. También se hará énfasis en que, aun en el caso de una respuesta favorable, la continuación del tratamiento con la droga por períodos prolongados dependerá de su eficacia y seguridad en los pacientes sobre el beneficio a un solo paciente y su buena voluntad para participar en un estudio formal de seguimiento.

8.RESULTADO Y ANALISIS:

Iniciaron el estudio 14 pacientes, de los cuales cuatro quedaron fuera del protocolo. Uno por descontrol de crisis durante la segunda semana de seguimiento (durante fase placebo) que ameritó internamiento, manejo estrecho y estudios, demostrandose en IRM lesión gliótica frontal Izquierda manejada con cirugía de epilepsia con exeresis de la lesión y callosotomía del tercio anterior, el reporte histopatológico fué: "Posible astrocitoma gemistocítico, que sin embargo deberá diferenciarse de zona gliótica de las presentes en Esclerosis Tuberosa". Un segundo paciente masculino de 22 años con epilepsia sintomática abandonó en la semana 21 del estudio, una semana después de haber sufrido accidente automovilístico, sin acudir nuevamente a consulta. Dos paciente femeninos de 28 y 31 años se excluyeron del protocolo por presentar efectos secundarios adversos importantes.

El primero de ellos una paciente de 28 años de edad con Epilepsia sintomática con antecedente de parto distócico y probable hipoxia neonatal, con inició con crisis a los 2 años de edad de tipo parcial complejo con automatismos, únicos antecedentes de importancia son íctericia seis meses antes con reporte de antígeno de superficie negativo, e intolerancia a Atempator con presencia de náuseas, malestar abdominal, que impidieron continuar tomándolo, posteriormente se le prescribió Depakene con buena tolerancia; su drogas antiepilépticas básicas fueron carbamacepina (Tegretol) y primidona (Mysoline). Bajo tratamiento con lamotrigine durante las primeras dos semanas presentó durante algunos días náuseas y sensación de inestabilidad en la marcha, que desaparecieron en la tercera semana. Durante la cuarta semana de tratamiento presentó rash cutáneo a nivel facial, cara anterior de tórax y en antebrazos sin compromiso de mucosas, valorada por el servicio de dermatología se consideró como secundaria al uso de carbamacepina, la cual se suspendió y se instauró manejo con esteroides tópicos, desapareciendo el rash. En sus exámenes de control de laboratorio de la cuarta semana se encontraron determinaciones de TGO y TGP elevadas con reportes de 362 y 704 U.I., además de leucopenia con 3100×10^6 (6), por lo que se decidió retirar de estudio. Una semana después de haber suspendido medicamento de protocolo

presentó nuevamente rash cutáneo, febrícula, hiperemia faringea, osteomioartralgias, con un cultivo positivo para estreptococo beta hemolítico, se manejo con macrólidos V.O. y penicilina I.V. con mejoría total en lapso de 4 días, progresivamente el rash cutáneo desapareció y los controles de B.H. y enzimas hepáticas en lapso de 15 días retornaron a rangos normales.

El segundo paciente excluido de 31 años de edad femenino, con epilepsia sintomática, con probable encefalopatía hipóxica neonatal, con antecedentes de gastritis medicamentosa, asociada a uso de valproato, y anemia desde su último embarazo en 1990. Con tratamiento antiepiléptico de base con difenilhidantoína e inicio de crisis a los 12 años de edad. La paciente cursó durante la primera fase de tratamiento que correspondió a placebo con oscilaciones en sus cifras de hemoglobina con tendencia a rangos inferiores con una mínima de 9.0 gr/dl. tratada con Autrin 600. Durante su segunda fase de tratamiento, encontrándose con Lamotrigine persistió con cifras de hemoglobina bajas de 10.5 gr/dl. por lo que se le realizó estudio de médula ósea por el servicio de Hematología diagnosticándose Anemia Megaloblástica. En la semana 20 del protocolo apareció erupción cutánea por lo que ameritó manejo intrahospitalario, a base de esteroides, hierro, fenitoína, y continuando con lamotrigine. Durante su hospitalización presentó reacción delirante de tipo psicótico orgánico, que junto con la erupción cutánea y la anemia megaloblástica ameritó la suspensión de todo tratamiento farmacológico de ese momento, incluyendo lamotrigine. Posterior a suspensión de todos los medicamentos se instaló tratamiento con primidona y perfenazina con lo que evolucionó satisfactoriamente al desaparecer síntomas psicóticos y erupción cutánea.

Finalizaron 10 pacientes, cumpliendo los criterios establecidos. Correspondiendo a 8 mujeres y dos hombres. Ambos hombres en el grupo II). Sus edades fluctuaron entre los 15 y los 39 años con un promedio de 28 años. Epilepsia Sintomática en 8 de ellos, y dos de tipo Idiopática, de los ocho primeros: tres con presencia de calcificaciones en TAC; tres con antecedentes de daño perinatal (encefalopatía hipóxica, parto prematuro con maniobra de Kristeller y bajo peso, y periodo expulsivo prolongado), uno con presencia de cisticerco único en fase coloidal, y el

último con antecedente familiar de crisis inicio temprano y posteriormente con hemorragia parenquimatosa a nivel temporal izquierdo postraumática.

La edad de inicio de crisis fluctuó entre los 2 y los 19 años, (una media de 10.3 años).

Los pacientes quedaron distribuidos en cinco pacientes en el grupo I). "Inductores". Los cuales recibieron las siguientes DAE's: dos, carbamacepina unicamente; uno, fenitoina y primidona; uno, primidona únicamente; y otro, fenitoina sola. En el grupo II) " Inductores + VPA. Se incluyeron cinco pacientes dos de ellos hombres. Y recibieron además de VPA la combinación con las siguientes DAE's: dos, más carbamacepina; dos más fenitoina; y uno solo VPA.

De los diez pacientes cuatro tuvieron historia de status epilepticus, pero ninguno se presentó en el periodo de dos años antes de ingresar al protocolo. La duración en años de crisis tuvo un rango de 4 a 28 años de evolución hasta antes de ingresar a protocolo (con una media de 17 años).

ANALISIS DE EFICACIA:

Para el analisis de eficacia, se tomó el registro total de crisis durante todo el protocolo de estudio. Considerando el número de crisis durante las 44 semanas por cada uno de los pacientes, en los períodos: de selección; placebo; con Lamotrigine; y lavado. Obteniendose el siguiente número de crisis por los diferentes períodos en los diez pacientes:

| PERIODO | NUMERO DE CRISIS | PORCENTAJE |
|-------------|------------------|------------|
| SELECCION | 178 | 24.21 % |
| PLACEBO | 327 | 44.48 % |
| LAMOTRIGINE | 99 | 13.46 % |
| LAVADO | 131 | 17.82 % |
| TOTAL | 735 | 100.00 % |

Se realizó un análisis estadístico para comparar la frecuencia promedio de crisis en período placebo (327 crisis) contra período Lamotrigine (99 crisis); este cambio corresponde a un 69.72 % de reducción en el número de crisis. Se realizó una prueba T de Student. Obteniendose una reducción altamente significativa durante el período de Lamotrigine ($t = -3.6187$; $gl = 49$; $p < 0.0003$). El análisis estadístico fué de una cola, ya que nosotros esperabamos de antemano una reducción de la frecuencia de crisis.

El porcentaje de reducción obtenido es mayor que el que se reportó en estudios previos: 59 % S. Jawda, 1989, en un estudio de 21 pacientes; 23 % P. Loiseau, 1990, con 23 pacientes; y 17 % C.D. Binnie 1989, en un estudio de 30 pacientes. Si bien

estos estudios contaron con una población mayor de pacientes en comparación con la población del presente estudio que podría justificar tal diferencia.

La frecuencia de crisis de acuerdo a los diversos grupos: I) "Inductores" y II) "Inductores" + VPA, en período de selección, placebo y lamotrigine se expone en la siguiente tabla:

| PACIENTES EN: | NUMERO DE CRISIS | PORCENTAJE |
|-------------------------|------------------|------------|
| SELECCION + VPA | 42 | 5.71 % |
| SELECCION SIN VPA | 136 | 18.50 % |
| G.1-PLACEBO + VPA | 107 | 14.55 % |
| G.2-PLACEBO SIN VPA | 220 | 29.93 % |
| G.3-LAMOTRIGINE + VPA | 66 | 8.97 % |
| G.4-LAMOTRIGINE SIN VPA | 33 | 4.48 % |
| LAVADO CON VPA | 58 | 7.89 % |
| LAVADO SIN VPA | 73 | 9.93 % |
| TOTAL | 735 | 100.00 % |

En la evaluación de los resultados anotados de los cuatro grupos de la tabla. Se realizó un análisis comparativo de la frecuencia promedio de los siguientes grupos: G.1-PLACEBO CON VALPROATO (107 crisis), G.2-LAMOTRIGINE CON VALPROATO (66 crisis), G.3- PLACEBO SIN VALPROATO (220 crisis), G.4-LAMOTRIGINE SIN VALPROATO (33 crisis); utilizando un análisis estadístico de ANOVA, obteniéndose resultados significativos ($F = 5.55$; $gl\ 3.96$; $p < 0.002$).

Se complementó con un análisis de comparación múltiple, con 96 grados de libertad para Duncan y Tukey. Con los siguientes valores para los cuatro grupos anteriores:

Grupo 1 media = 4.28.

Grupo 2 media = 2.64.

Grupo 3 media = 8.8.

GRUPO 4 media = 1.32.

Con los siguientes resultados:

| GRUPOS COMPARADOS | Duncan 5% | Tukey 5% | Duncan 1% | Tukey 1% |
|-------------------|-----------|----------|-----------|----------|
| G.3 - G.4 = 7.480 | 4.218* | 5.089* | 5.435* | 6.223* |
| G.3 - G.2 = 6.160 | 4.080* | 5.089* | 5.338* | 6.223 |
| G.3 - G.1 = 4.520 | 3.872* | 5.089 | 5.131 | 6.223 |
| G.1 - G.4 = 2.960 | 4.080 | 5.089 | 5.338 | 6.223 |
| G.1 - G.2 = 1.640 | 3.872 | 5.089 | 5.131 | 6.223 |
| G.2 - G.4 = 1.320 | 3.872 | 5.089 | 5.131 | 6.223 |

*Comparación estadísticamente significativa.

Siendo los grupos comparados estadísticamente significativos:

G.3- PLACEBO SIN VPA VS G.4- LAMOTRIGINE SIN VPA.

G.3- PLACEBO SIN VPA VS G.2- LAMOTRIGINE CON VPA.

G.3- PLACEBO SIN VPA VS G.1- PLACEBO CON VPA.

Y sin significancia estadística los siguientes:

G.1- PLACEBO CON VPA VS G.4- LAMOTRIGINE SIN VPA.

G.1- PLACEBO CON VPA VS G.2- LAMOTRIGINE CON VPA.

G.2- LAMOTRIGINE CON VPA VS G.4- LAMOTRIGINE SIN VPA.

Siendo el más significativo en los pacientes sin valproato la respuesta a lamotrigine. Y a pesar de tener un porcentaje de reducción de 38.31 %, en los pacientes con valproato durante tratamiento con lamotrigine, estadísticamente fué significativa, solo con Duncan 5%, a este respecto habría que considerar que los pacientes con valproato tienen un menor número de crisis en período de selección (42), como en período placebo (107), en comparación con los patients sin valproato en período de selección (136), y en período placebo (220). Esto puede influir en la validez estadística, además de considerar una menor respuesta a lamotrigine por una menor dosis de tratamiento 150 mg. día comparativamente con 300 mg. de los pacientes sin valproato; aun a pesar de considerar que el uso combinado de lamotrigine y valproato aumenta la vida media de lamotrigine.

Se realizó una comparación intra-paciente de la cuenta de crisis, de acuerdo al porcentaje de reducción, efectuandose una tabulación del número de pacientes en los que la cuenta total de crisis cambió por la siguiente escala: 0 - 25 %, 26 - 50 %, 51 - 100 %. Encontramos los siguientes resultados:

I. 0 -25 %:

| PACIENTE | No. DE CRISIS | | % DE CAMBIO. |
|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | PLACEBO | LAMOTRIGINE | |
| No. PROTOCOLO | | | |
| 6003 | 5 | 5 | 0.00 % |
| 6022 | 49 | 39 | - 20.40 % |
| 6026 | 18 | 19 | + 5.26 % |

II. 26 -50 %:

| PACIENTE | No. DE CRISIS | | % DE CAMBIO. |
|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | PLACEBO | LAMOTRIGINE | |
| No. PROTOCOLO | | | |
| 6004 | 39 | 26 | - 33.33 % |
| 6027 | 15 | 8 | - 46.66 % |

III. 51 - 100 %:

| PACIENTE | NO. DE CRISIS | | % DE CAMBIO. |
|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | PLACEBO | LAMOTRIGINE | |
| No. PROTOCOLO | | | |
| 6005 | 86 | 1 | - 98.83 % |
| 6006 | 76 | 0 | - 100.00 % |
| 6007 | 14 | 1 | - 92.85 % |
| 6024 | 5 | 0 | - 100.00 % |
| 6025 | 20 | 0 | - 100.00 % |

Presentaron una reducción de crisis de 51 - 100 % 5 pacientes, tres del grupo sin valproato y dos con valproato; de 26 - 50 % dos pacientes uno tratado con valproato y otro solo con inductores; y de una reducción de 0 - 25 % tres pacientes, uno bajo terapia con solo inductores y dos bajo terapia adicional de valproato. Es decir el 50 % del grupo total de pacientes presentó una mejoría de más del 50 % en el control de sus crisis. 30 % mejoró en un control de sus crisis de 26 a 50 %, y el restante 20 % mínima mejoría con solo 25 % o menos de control de crisis.

Seguridad del estudio.

Se evaluó la seguridad del estudio sobre la presencia de efectos adversos, y cambios anormales en los estudios de laboratorio.

De los 14 pacientes que iniciaron el estudio, un paciente abandonó posterior a accidente automovilístico, sin tener ninguna relación con el presente estudio. Un segundo paciente presentó descontrol de crisis encontrándose en fase de placebo, por lo que no hay influencia de tipo farmacológico en tal descontrol, eventualmente la influencia psicológica al encontrarse en un estudio de investigación, si bien la etiología de su epilepsia con lesión estructural probablemente astrocitoma gemistocítico, justifica tal comportamiento. Una tercera paciente que se excluyó de protocolo, tuvo antecedentes de anemia, diagnosticada durante protocolo con estudio de medula ósea como de tipo megaloblástica con cifras de hemoglobina inferiores a normal durante fase placebo, presentó erupción cutánea reacción delirante de tipo psicótico orgánico en la semana 20 del estudio, ya con medicamento de protocolo. Estos fenómenos agregados son difíciles de evaluar y atribuirlos a lamotrigine debido al uso concomitante de hierro y fenitoína al momento de presentar la erupción cutánea, así como la reacción delirante por el uso de esteroides orales, la anemia megaloblástica, la reacción al estrés por internamiento hospitalario en paciente en estudio de investigación. Si bien es factible considerar al medicamento en estudio como un factor más de influencia sobre el descontrol de la anemia.

La segunda paciente excluida de protocolo por presentar rash cutáneo importante a nivel facial, cara anterior de tórax y antebrazos, lo presentó durante la semana 4 de tratamiento, encontrándose en fase de lamotrigine, se asoció a leucopenia de 3100, elevación de transaminasas hepáticas, y si bien el rash cutáneo y la leucopenia se pueden atribuir razonablemente a uso de lamotrigine, la elevación de enzimas hepáticas no se ha reportado en estudios previos, esto podría estar condicionado o asociado a infecciones agregadas ya que la paciente cursó con una faringoamigdalitis por estreptococo Beta hemolítico, y no se pudo descartar la presencia de una mononucleosis infecciosa agregada.

De los 10 pacientes que concluyeron protocolo se reportaron las siguientes experiencias adversas:

| Efectos adversos | Grupo sin VAP | | Grupo con VPA. | | TOTAL. |
|------------------|---------------|----------|----------------|-----------|--------|
| | Placebo | Lamotrig | Placebo | Lamotrig. | |
| ATAXIA | | 2 | | | 2 |
| MAREO | 1 | 3 | | 1 | 5 |
| CEFALEA | 2 | 1 | 2 | | 5 |
| RASH CUTANEO | | | | 1 | 1 |
| GASTRITIS | 1 | | 2 | | 3 |
| SOMNOLENCIA | 3 | | 1 | | 4 |
| TEMBLOR | 1 | | | | 1 |
| VISION BORROSA | | | 1 | | 1 |
| FATIGA | | | 1 | | 1 |
| TOTAL | 8 | 6 | 7 | 2 | |

Lo más frecuentemente presentado fué la cefalea y mareo; en cinco pacientes, el mareo se presentó más frecuentemente en el grupo recibiendo lamotrigine sin valproato, y la cefalea predominantemente en grupos recibiendo placebo, solo uno con lamotrigine y valproato. La somnolencia también fué un fenomeno referido por los pacientes en 4 de ellos solamente cuando recibieron placebo. El rash cutáneo solo se presentó en una paciente bajo tratamiento con valproato en fase de lamotrigine con leve intensidad sin requerir tratamiento y corta duración en la segunda semana de recibir lamotrigine, no se volvió a presentar en las restantes 10 semanas de tratamiento con medicamento de estudio.

Los resultados de laboratorio fueron revisados y comparados de acuerdo a DAE's de base, en periodo placebo y lamotrigine, solo encontrando cifras anormales de leucocitos, en tres pacientes todos en el grupo recibiendo "Inductores mas valproato". El paciente con No. de protocolo 6024 con cifras más bajas de leucocitos de 2290 encontrándose en periodo de placebo, además de tener otras dos determinaciones con cifras de 3800, y 3700 leucocitos; el promedio de leucocitos en período de lamotrigine en su primera fase fué de 4580, y con placebo en 2 fase fué de 3878, no esperado puesto que se obtiene un promedio inferior en la fase de placebo. El segundo paciente con cifras de leucopenia con No. de protocolo de 6027 presentó 4 determinaciones de leucocitos menores de 4000, la más baja de 3100, con un promedio de leucocitos durante fase placebo de 4100, y durante tratamiento con lamotrigine de 4360. El tercer paciente con leucopenia (no. protocolo 6022), tuvo cinco determinaciones de menos de 4000 leucocitos, la más baja de 3200 en dos ocasiones, durante la fase placebo su promedio fué de 4680 leucocitos, y durante la fase de tratamiento con lamotrigine fué de 3940 con 15.8 % de reducción.

Es de destacar que los tres pacientes con leucopenia, estuvieron recibiendo como medicamento de base valproato, y solo uno de ellos presentó reducción en su promedio durante tratamiento, con lamotrigine. Habra que considerar que la asociación con valproato pueda condicionar esta leucopenia.

El análisis de los niveles séricos de las DAE's, prácticamente se restringió a verificar los promedios encontrándose en rangos normales terapéuticos. Y solo se realizó análisis estadístico para los valores de primidona, los cuales tuvieron el mayor rango de diferencia en sus promedios durante placebo y lamotrigine.

Se realizó prueba T de Student para muestra no pareada, comparando los niveles séricos de primidona en período placebo (14.9 ug/ml) contra niveles séricos de primidona en período lamotrigine (13.1 ug/ml), lo cual nos da un porcentaje de cambio de cambio de - 12.08 %. Los resultados no fueron estadísticamente significativos ($t = 1.3643$, $gl = 14$).

Los promedios de las DAE's se describen en la siguiente tabla:

| FASE | CBZ | PRM | PB | VPA | PHF |
|-------------|-----|------|------|------|-------------|
| PLACEBO | 7.9 | 14.9 | 25.7 | 76.5 | 16.7 ug/ml. |
| LAMOTRIGINE | 7.2 | 13.1 | 26.9 | 71.4 | 18.4 ug/ml. |

9.DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Lamotrigine produce una reducción en el número de crisis, clínica y estadísticamente significativa. Produjo una disminución de crisis de más del 50 % en la mitad de los pacientes: tres de ellos no presentaron ninguna crisis durante período de tratamiento con Lamotrigine y dos solo presentaron una crisis durante el periodo de tratamiento con medicamento de estudio. Un 20 % tuvieron una reducción de sus crisis entre un 25 y 50 % y el 30 % restante tuvo una disminución de menos del 25 % en el número de crisis. Fué estadísticamente significativa con una $p < 0.0003$ para el grupo total de pacientes. Y también fué significativo para la comparación dentro de los pacientes tratados con y sin valproato de acuerdo a prueba estadística de ANOVA ($p < 0.002$) y prueba de comparaciones múltiples con Duncan y Tukey.

Si bien, la menor significancia estadística correspondió para el grupo con valproato, con un porcentaje de reducción de 38.1 % entre período placebo y lamotrigine; hay que considerar que el grupo con valproato, de por sí, presentó un menor número de crisis totales, además de tomarse en cuenta que recibieron los pacientes un dosis menor de lamotrigine considerando que el valproato prolonga la vida media de lamotrigine, este resultado requiere de mayores observaciones de pacientes tratados con lamotrigine como terapia de adición y que tengan como medicamento de base entre otros al valproato, y requerirán de una mayor evaluación para la tabulación de la dosificación de lamotrigine.

En la evaluación de seguridad, es importante resaltar que la principal reacción adversa que obligó a retirar a dos pacientes, quienes presentaron otros fenómenos asociados fué la presencia de rash cutáneo en las primeras cuatro semanas de tratamiento con lamotrigine, uno de ellos asociado a la presencia de leucopenia de 3100, elevación de transaminasas, y faringoamigdalitis por estreptococo beta hemolítico una semana después de haber suspendido lamotrigine por la elevación de enzimas. Hasta donde se ha reportado no hay antecedentes de elevación de enzimas hepáticas asociadas a lamotrigine, por lo que habra que considerarse otras posibilidades en esta paciente como causantes de transaminasemia, probablemente de tipo infeccioso como la mononucleosis infecciosa concomitante

con rash cutáneo.

En los pacientes que terminaron el protocolo se encontró en tres de ellos, en varias determinaciones, leucopenia menor de 4000, los tres además estaban bajo tratamiento con valproato, en dos de ellos las cifras promedio de leucocitos más bajas se reportaron durante el período placebo, 4100 y 3878 para uno y otro paciente. El tercer paciente con leucopenia presentó cifras promedio de 4600 durante periodo placebo, y en la fase de lamotrigine de 3940, lo que significa un 15 % de reducción.

Considerando que en fase placebo, también se presentaron determinaciones bajas de leucocitos, cabe considerar que el principal condicionante para esta leucopenia bien puede ser el valproato; y si existe alguna interacción farmacológica que potencialize este efecto requiere de mayores estudios que impliquen unicamente ambos farmacos.

En cuanto a la variabilidad de los niveles séricos de las DAE's en las dos fases, placebo-lamotrigine no se presentaron oscilaciones fuera de rangos terapéuticos en los promedios en las dos fases. De cualquier forma se realizó análisis estadístico para la DAE que presentó el mayor porcentaje de cambio de -12.08% para primidona no siendo estadísticamente significativo.

En base a esto, podemos concluir que es una novel droga antiepiléptica eficaz y segura que se puede aplicar como terapia de adición en pacientes con crisis parciales de difícil control, en la cual sera conveniente vigilar estrechamente las primeras 4 a 5 semanas de tratamiento con controles de laboratorio semanales, antes de considerar en cada paciente en individual la buena tolerancia, principalmente cifras de leucocitos y la presencia de rash cutáneo.

ANEXO 2:**DECLARACION DE HELSINKI****RECOMENDACIONES PARA ORIENTAR A LOS MEDICOS EN LOS TRABAJOS DE INVESTIGACION BIOMEDICA CON SUJETOS HUMANOS (1)**

Adaptada por la 18a. Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia) en 1964 y revisada por la 29a. Asamblea Médica Mundial (Tokio, Japón) en 1975.

INTRODUCCION

El médico tiene por misión natural la protección de la salud del hombre, función que desempeña en la plenitud de sus conocimientos y de su conciencia.

En su Declaración de Ginebra, la Asociación Médica Mundial constriñe al médico a considerar como su preocupación fundamental la salud del hombre; por otra parte, el Código Internacional de Deontología Médica le prohíbe que de ningún consejo o adopte quier medida que puedan debilitar la resistencia física o mental de un ser humano, a menos que estén justificados por el interés directo del enfermo.

La finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad.

En la práctica médica actual, la mayoría de los métodos de diagnóstico, terapéuticos y profilácticos entrañan riesgos. Lo mismo cabe decir a fortiori de la investigación biomédica.

El progreso de la medicina requiere investigaciones que en último término deben basarse en parte en la experimentación en el hombre.

En el terreno de la investigación biomédica, conviene establecer una división fundamental entre la investigación médica efectuada en un paciente con fines

esencialmente diagnósticos o terapéuticos y aquella cuya finalidad esencial es puramente científica y no posee ningún valor diagnóstico o terapéutico directo para el sujeto.

La ejecución de investigaciones susceptibles de afectar el medio ambiente requiere especial precaución; por otra parte, se respetará siempre el bienestar de los animales empleados en la investigación.

En atención a que, para el progreso de la ciencia y para el bienestar de la humanidad doliente, se ha hecho indispensable aplicar al hombre los resultados de las experiencias de laboratorio, la Asociación Médica Mundial ha formulado las recomendaciones que siguen con objeto de que sirvan de norma a todos los médicos que realicen trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos. Estas recomendaciones serán objeto de una revisión regular en el futuro. Importa poner de relieve que las normas que figuran en este cuerpo doctrinal no se proponen otra finalidad que servir de guía deontológica a los médicos de todo el mundo y que nada les exime de su responsabilidad penal, criminal y ética con respecto a las leyes de sus propios países.

I. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

1. Los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos deberán conformarse a los principios científicos generalmente reconocidos y basarse en pruebas de laboratorio y ensayos en animales practicados debidamente, así como en un conocimiento profundo de la bibliografía científica.
2. El plan y la marcha e todo método de experimentación en sujetos humanos deberán formularse claramente en un protocolo experimental, que se transmitirá a un comité independiente, constituido al efecto, para que lo examine, comente y enjuicie.
3. Todo trabajo de investigación biomédica con sujetos humanos ha de estar a cargo de personas que posean la debida preparación científica y bajo la vigilancia de un profesional de la medicina con la necesaria competencia clínica. La

responsabilidad por el ser humano objeto de un experimento debe recaer siempre en una persona capacitada médicamente y jamás en el propio sujeto de la investigación, ni siquiera aunque éste haya dado su consentimiento.

4. Sólo será lícito llevar a cabo trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos si el objetivo propuesto justifica el riesgo a que se expone el paciente.

5. Antes de emprender un trabajo de investigación biomédica con sujetos humanos, habrá que sopesar con el mayor esmero las ventajas que cabe esperar y los inconvenientes previsibles que la operación puede procurar al individuo que es objeto de la experiencia o a otras personas cualesquiera. En todo caso, el interés del sujeto debe prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. Debe respetarse siempre el derecho de cada individuo a salvaguardar su integridad personal. Habrán de adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad del sujeto y para reducir al mínimo las repercusiones del estudio en la integridad física y mental del sujeto y en su personalidad.

7. Los médicos deberán abstenerse de participar en proyectos de investigación que requieran el uso de sujetos humanos a menos que tengan el convencimiento de que los riesgos inherentes se consideran previsibles. En todo caso, deberán interrumpir la investigación si se comprueba que los riesgos superan a las posibles ventajas.

8. En la publicación de los resultados de sus investigaciones, el médico deberá respetar siempre la exactitud de los resultados. Los informes sobre experimentos cuya práctica no se haya conformado a los principios expuestos en la presente Declaración no deberán aceptarse para su publicación.

9. En todo trabajo de investigación sobre seres humanos, se informará debidamente al posible sujeto de los objetivos, los métodos, las ventajas previstas y los posibles riesgos inherentes al estudio, así como de las incomodidades que éste puede acarrear. Habrá de informarse al sujeto de que, si lo desea, puede

abstenerse de participar en el estudio, y de que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento. El médico deberá obtener, de ser posible por escrito, el consentimiento del sujeto, que éste podrá otorgar o negar libremente, una vez debidamente informado.

10. En la obtención del consentimiento consciente para el proyecto de investigación, el médico habrá de obrar con particular precaución si el sujeto se encuentra en una relación de dependencia respecto de él o puede consentir por coacción. En ese caso deberá obtener el consentimiento "informado" un médico que no participe en la investigación y que sea independiente por completo de esa relación oficial.

11. En caso de incapacidad legal del paciente, se solicitará la autorización o de su representante legal, de conformidad con la legislación nacional. En caso de incapacidad física ó mental que hiciere imposible obtener el consentimiento informado, o cuando el sujeto sea menor, el permiso del pariente responsable subrogará el del enfermo, de conformidad con la legislación nacional.

12. En el protocolo de la investigación figurará siempre una declaración sobre las consideraciones éticas inherentes al caso y se indicará que se han tenido en cuenta los principios enunciados en la presente Declaración.

II. INVESTIGACION MEDICA ASOCIADA A LA ASISTENCIA PROFESIONAL

(INVESTIGACION CLINICA)

1. El curso del tratamiento de un enfermo, el médico debe estar en libertad de recurrir a una nueva medida terapéutica si, a su juicio, ésta ofrece fundadas esperanzas de salvar la vida, de restablecer la salud, o de aliviar el dolor del paciente.

2. Habrán de sopesarse los beneficios, los riesgos y las molestias que puede implicar todo nuevo método en comparación con todas las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos actualmente en uso.

3. En cualquier estudio médico deberá aplicarse a todos los pacientes -incluidos los del grupo o grupos de control, si los hubiere- el método diagnóstico o terapéutico de mayor eficacia comprobada.
4. La negativa del paciente a participar en un estudio jamás deberá afectar la relación médico-enfermo.
5. Si el médico estimara indispensable no obtener el consentimiento informado del sujeto, deberá exponer las razones concretas de ello en el protocolo experimental que examinará el comité independiente. (1.2).
6. La facultad de combinar la investigación médica y la asistencia del enfermo, con el fin de adquirir nuevos conocimientos médicos, debe reservarse exclusivamente a aquellos casos en que la investigación médica se justifique por su posible valor terapéutico o diagnóstico para el paciente.

III. INVESTIGACION BIOMEDICA NO TERAPEUTICA CON SUJETOS HUMANOS (INVESTIGACION BIOMEDICA NO CLINICA)

1. En las investigaciones médicas llevadas a cabo en seres humanos con fines puramente científicos, la misión del médico consiste en proteger la vida y la salud de la persona sometida a la experiencia biomédica.
2. Los sujetos deberán ser voluntarios lo mismo si se trata de personas sanas que de pacientes cuya enfermedad no guarda relación con la experimentación proyectada.
3. Cuando el investigador o el equipo de investigación consideren que puede ser peligroso proseguir la investigación, deberán interrumpirla.
4. En las investigaciones en seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad jamás deberá prevalecer por encima de las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto. .pa

APENDICE 1

Serán inspeccionados los siguientes parámetros hematológicos y bioquímicos.

HEMATOLOGIA:

Línea Roja

Hemoglobina (Hb)

Volumen Corpuscular Medio (VCM)

Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)

Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular (CMHC)

Línea Blanca

Cuenta diferencial

Plaquetas

BIOQUIMICA:

Transaminasa Glutámica Oxalacética Sérica (TGOS)

Gama-Glutamil Transpeptidasa (GGT)

Fosfatasa Alcalina

Bilirrubinas

Glucosa

Creatinina

Colesterol

Proteínas Totales

Calcio

Fosfato

Urea

Sodio, Potasio y Cloro

Albúmina

ANALISIS DE ORINA:

medición de pH

albúmina

glucosa

acetona

microscopía urinaria.

NIVELES SERICOS:

carbamacepina

primidona

fenobarbital

fenitoína

valproato

lamotrigine

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Binnie, C.D., Beinteman D.J., Debets, R.M.C., W. van Edme Boas. et Al. Seven day administration of Lamotrigine in epilepsy: placebo-controlled add-on trial. *Epilepsy Res.* 1987;1:202-208.
- 2.- Binnie, C.D., W. van Emde Boas, Kasteleijn-Nolste-trenite, D.G.A., et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in Persons With Epilepsy. *Epilepsia* 1986;27/3:248-254.
- 3.- Binnie C.D., Early testing of experimental antiepileptic drugs in humans. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990;183/123:Abstract No. S mo.07.1.
- 4.- Binnie C.D. Debets R.M.C., Engelsman, M., et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable Epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989;4/3:222-229
- 5.- Betts, T., Experience with long term lamotrigine treatment as add-on therapy in patients with poorly controlled epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 1990, 82/133, 36.
- 6.- Betts, T., Goodwin, G., Withers, R.M., and Yuen, A.W.C. Human Safety of Lamotrigine. *Epilepsia*, 32(Suppl.2):S17-S21, 1991.
- 7.- Brodie, M.J., Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 1990, 336/8711, 350-354.
- 8.- Brodie, M.J., Lamotrigine. *Lancet*, 1992, 339/8806, 1397- 1400.
- 9.- Brodie, M.J., Status epilepticus in adults. *Lancet* 1990,336/8714, 551-552.
- 10.- Brodie, M.J., Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *Lancet.* 1990, 336/8712, 426-427.

- 11.- Brodie, M.J., Porter, R.J., New and potential anticonvulsants. *Lancet*, 1990, August 18, 336/8712, 425-426.
- 12.- Cohen A.F., Ashby,L., Crowley,D., et al. Lamotrigine (BW430C) a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1985,20/suppl.2:619-629.
- 13.- Cohen, A.F., Land, G.S., Breimer, D., et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: Pharmacokinetics in normal humans. *Clin. Pharmacol. & Ther.* 1987;42/5:535-541.
- 14.- Chadwick,D. Diagnosis of Epilepsy. *Lancet* 1990; 336/8710: 291-295.
- 15.- Cociglio, M., Alric, R., and Bouvier, O. Performance analysis of a reversed-phase liquid chromatographic assay of lamotrigine in plasma using solvent-demixing extraction. *Journal of Chromatographic, Biomedical Applications*, 1991, 572-267.
- 16.- Depot, M., MScPharm, D.P.H., Powell, J.R., et al. Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of Lamotrigine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1990, 48/4, 346- 355.
- 17.- Ehrhardt, P., Martin, J. Brodie. Phenobarbitone and Epilepsy. *Lancet* 1990;336/8716:687.
- 18.- Gram, L., Epileptic seizures and syndromes. *Lancet* 1990, 336/8708, 161-163.
- 19.- Hamilton, M.J., Lamotrigine. *Drugs of The Future* 1986; 11/2: 456-459.
- 20.- Jawad, S., Oxley, J., Yuen, W.C., & Richens, A.. The effect of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy. *Br. J. clin. Pharmac.*, 1986, 22/2, 191-193.
- 21.- Jawad, S., Yuen, W.C., Peck, A.W., et al. Lamotrigine: single-dose pharmacokinetics and initial 1 week experience in refractory epilepsy. *Epilepsy Res.*, 1987, 1, 194-201.

- 22.- Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G., Yuen, W.C.. Controlled Trial of Lamotrigine (Lamictal) for refractory Partial seizures. *Epilepsia*, 1989, 30/3, 356-363.
- 23.- Lamb, R.J., Leach, M.J., Miller, A.A., Anticonvulsant profile in mice of lamotrigine, a novel anticonvulsant. *Br. J.Pharmacol.*, 1985, 85/Proc. Suppl., 235.
- 24.- Lamb, R.J., Miller, A.A., Effect of lamotrigine and some known anticonvulsant drugs on visually-evoked after discharge in the conscious rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1985, 86/Suppl. 765.
- 25.- Loiseau, P., Yuen, A.W.C., Duché, B., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.*, 1990,7/2 136-145.
- 26.- Leach, M.J. Marden, C.M., Miller, A.A. Pharmacological Studies on Lamotrigine, A Novel Potential Antiepileptic Drug: II. Neurochemical Studies on the Mechanism of Action. *Epilepsia*, 27(5):490-497.1986.
- 27.- Miller, A.A., Sawyer, D.A., Roth, B., Leach, M.J., Wheatley, P.L., Parsons, D.N., and Morgan, N.J.. Lamotrigine. In: New Anticonvulsant Drugs, eds. Meldrum BS, & Porter R.J., publ. John Libbey & Co. Ltd., 1986, 165-177.
- 28.- Miller, A.A., Wheatley, P.L., Sawyer, D.A., Baxter, M.G., and Roth, B.. Pharmacological Studies on Lamotrigine. A novel potential Antiepileptic Drug: I. Anticonvulsant profile in Mice and Rats. *Epilepsia*, 1986, 27(5): 483-489.
- 29.- Meldrum, B.S., Anatomy, Physiology, and Pathology of Epilepsy. *Epilepsy Octet. Lancet*, 1990 July 28, 336/8709, 231- 234.
- 30.- Meldrum, B.S., Excitatory Amino Acid Transmitters in Epilepsy. *Epilepsia*, 32(Suppl.2):S1-S3.

- 31.- Mikati, M.A., Schachter, S.C., Schomer, D.L., et al. Long- Term tolerability, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Lamotrigine in Patients with resistant Partial seizures. *Clin. Neuropharmacol.*, 1989, 12/4, 312-321.
- 32.- Peck, A.W., Clinical Pharmacology of Lamotrigine. *Epilepsia*, 32(Suppl.2):S9-S12, 1991.
- 33.- Pisani, F., Russo, M., Trio, R., et al. La Lamotrigine nell'epilessia farmaco-resistente: uno studio aperto a lungo termine. *Boll. Lega Ital. Epilessia*. 1990, Bulletin No 70/71, 133-134.
- 34.- Polkey, C.E., Surgical Treatment of epilepsy. *Lancet* 1990, 336/8714, 553-555.
- 35.- Porter, J.R. New antiepileptic agents: strategies for drugs development. *Lancet* 1990;336/8712:423-424.
- 36.- Posner, J., Cohen, A.F., Land, G., et al. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1989;28:117-120.
- 37.- Richens, A., and Yuen, A.W.C.. Overview of the Clinical Efficacy of Lamotrigine. *Epilepsia*, 32(Suppl.2):S13-S6, 1991.
- 38.- Reynolds, E.H., Changing view of prognosis of epilepsy. *Br. Med. J.*, 1990, 301/6761, 1112-1114.
- 39.- Rogawski, M.A., Porte, R.J., Antiepileptic Drugs: Pharmacological Mechanisms and Clinical Efficacy with Consideration of Promising Developmental Stage Compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1990, 42/3, 223-286.
- 40.- Rylance, G.W. Treatment of epilepsy and febrile convulsions in children. *Lancet* 1990;336/8713:488-491.

- 41.- Sander, J.W.A.S., Patsalos, P.N., Oxley, J.R., et al. A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990;6:221-226.
- 42.- Shorvon, S.D., Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet*, 1990; 336: 93-96.
- 43.- Sinz, M.W., Rimmel, R.P., Analysis of Lamotrigine-2-N- glucuronide in guinea pig blood and urine by reserved-phase ion- pairing liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 1991, 571, 217-230. Biomedical Applications.
- 44.- Tallis, R., Epilepsy in old age. *Lancet*, 1990, 336/8710, 295-296.
- 45.- Van Wieringen A., Binnie, C.D., Meijer, J.W.A., Peck, A.W., J. de Vries. Comparison of the Effects of Lamotrigine and Phenytoin on the EEG Power Spectrum and Cortical and Brainstem- Evoked Responses of Normal Human Volunteers. *Neuropsychobiology*, 1989, 21, 1577-169.
- 46.- Wallace, S.J., Childhood Epileptic Syndromes. *Lancet*, 1990, 336/8713, 486-488.
- 47.- Warner, T., Patsalos, P.N., Prevett, M., Elyas, A.A., and Duncan, J.S.. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: and interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. *Epilepsy Res.*, 1992, 11, 147-150.
- 48.- Yueb, W.C., & Peck, W.. Lamotrigine Pharmacokinetics: oral and i.v. infusion in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1988, 26, 242P Proc. BPS, 6-8Th April 1988.