



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**INFORME DE TRABAJO:  
MONITOREO TERAPÉUTICO DE LAMOTRIGINA EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRA EN FARMACIA  
(Control de Medicamentos)**

**PRESENTA:  
Q.F.B. OLIVIA PEÑAFLOR VELÁSQUEZ**

**TUTOR:  
DRA. HELGI HELENE JUNG COOK  
FACULTAD DE QUÍMICA UNAM**

**CIUDAD DE MÉXICO. ENERO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

INFORME DE TRABAJO:  
MONITOREO TERAPÉUTICO DE LAMOTRIGINA EN UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN FARMACIA  
(Control de Medicamentos)**

PRESENTA  
Q.F.B. OLIVIA PEÑAFLOR VELÁSQUEZ

TUTOR  
DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

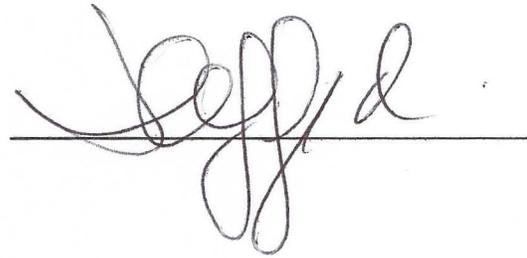


Enero

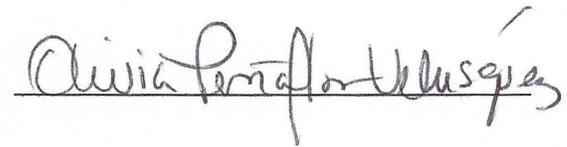
2017

Sitio donde se desarrolló el tema:  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Manuel Velasco Suárez"

DRA. HELGI HELENE JUNG COOK  
Asesor de Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Helgi Jung Cook', written over a horizontal line.

Q.F.B. OLIVIA PEÑAFLOR VELASQUEZ  
Sustentante

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Olivia Peñaflor Velásquez', written over a horizontal line.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Helgi Helene Jung Cook  
por la oportunidad y el apoyo otorgado para realizar este trabajo

A mi Familia

# MONITOREO TERAPÉUTICO DE LAMOTRIGINA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

## INTRODUCCION

La Organización Mundial de la salud define a la epilepsia como una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres [1].

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico que ha demostrado ser equivalente en eficacia a la fenitoína [2,3,4] e incluso superior a la carbamazepina [5], siendo superior en tolerabilidad a esta última en adultos y ancianos [6]. Además, este fármaco es útil en el tratamiento de crisis de ausencia en niños con diagnóstico reciente [7] y en trastorno bipolar con eventos de manías, hipomanías y depresión [8].

A continuación se presentan algunas de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas de la Lamotrigina.

## LAMOTRIGINA

La lamotrigina (LTG) figura 1, es un polvo color crema o blanco con punto de fusión 216 - 218 °C. Se recomienda almacenar a temperatura ambiente [9].

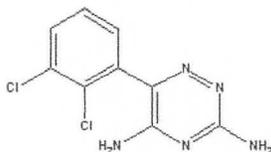


Figura 1. Fórmula estructural de la lamotrigina

**Fórmula condensada:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

**Peso molecular:** 256.09 g/mol [9]

### Solubilidad

Soluble en dimetilsulfóxido (12 mg/mL) a 40° C, en etanol (12 mg/mL) a 40° C, en dimetilformamida (25 mg/mL), en metanol, ligeramente soluble en ácido clorhídrico diluido. Insoluble en agua [9].

pKa: 5.7.

En la figura 2, se puede observar que el espectro de absorción en ultravioleta presenta diferentes máximos dependiendo del pH en el que se encuentre [10].

pH	$\lambda_{max}$
< 4.5	268 nm
> 5.7	299 nm
> 6.8	310 nm

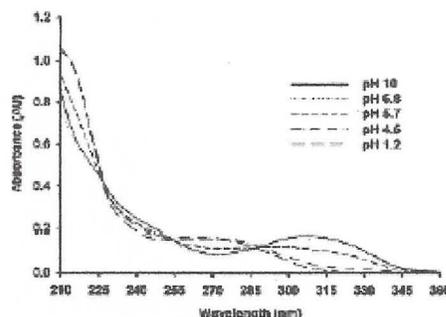


Figura 2. Espectros de absorción UV de LTG dependientes del pH

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, la Lamotrigina se encuentra dentro de los fármacos clase II, es decir, es de alta permeabilidad y baja solubilidad, presentando un log P de 2.54 [11].

La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) de LTG es de 250 (mg/kg) y DL<sub>50</sub>> 640 (mg/kg) por vía oral (en ratas y ratones) [12].

### Farmacocinética

La lamotrigina se absorbe en forma rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan en aproximadamente 2.5 horas después de la administración oral. En presencia de alimentos el grado de absorción no se modifica, aunque se retrasa el tiempo de

máxima concentración en sangre. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, que es la máxima dosis única evaluada [13, 14].

Su unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%. La vida media es de 12 – 50 horas. La vida media de lamotrigina se afecta considerablemente por los medicamentos concomitantes. Cuando se administra lamotrigina con fármacos inductores de la glucuronidación como carbamazepina y fenitoína, su vida media promedio se reduce a aproximadamente 14 horas y cuando se co-administra con valproato, la vida media aumenta hasta aproximadamente 70 horas. Su biotransformación consiste principalmente en la conjugación vía glucuronidación hepática, siendo su principal metabolito el 2N glucurónido, el cual es posteriormente eliminado por vía renal y en menor medida por las heces. No afecta la farmacocinética de otros medicamentos antiepilépticos. Su vida media es más corta en niños que en adultos, dato importante para la dosificación en estos pacientes. La lamotrigina pasa a la leche materna en concentraciones del orden del 40% - 45% de la concentración plasmática [13, 14].

La dosis de lamotrigina varía entre 5 a 15 mg/kg/día. El rango comúnmente utilizado va entre 300 – 500 mg/día. Sin embargo, una dosis de hasta 700 mg/día ha sido bien tolerada, cuando ésta se ha ido aumentando gradualmente [3, 17].

Se ha propuesto un rango terapéutico de 1 – 4 µg/mL sin embargo algunos pacientes toleran concentraciones mayores a 10 µg/mL sin presentar toxicidad clínica. En algunos casos también se ha reportado un rango de efectividad entre 2 – 20 µg/mL, sin presentar toxicidad [3].

### **Efectos Adversos**

Dentro de los efectos adversos se encuentra: Rash cutáneo que puede llevar al desarrollo de Síndrome de Stevens-Johnson.

Los efectos secundarios más característicos se relacionan con el Sistema Nervioso Central: cefaleas, mareos, ataxia, diplopia y somnolencia. Con menor frecuencia provoca fiebre, artralgias, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y eosinofilia [15].

En la tabla 1 se presentan las principales marcas conteniendo Lamotrigina utilizadas en el país, así como su respectivo costo.

**Tabla 1.** Presentación y costo de lamotrigina

Nombre comercial	Presentación	Precio
Lamictal disp 100mg	28 tabletas	\$705.50
Lamictal disp 100mg	14 tabletas	\$425.00
Lamictal disp 25mg	28 tabletas	\$268.00
Lamictal disp 50mg	28 tabletas	\$501.00
Lamictal disp 5mg	28 tabletas	\$159.00
Protalgine disp 100mg	28 tabletas	\$518.00
Protalgine disp 25mg	28 tabletas	\$227.50
Lamotrigina 100 mg	28 Tabletas	\$166.00
Lamotrigina 100mg	28 tabletas dispersables	\$190.00
Lamotrigina 100mg	28 tabletas	\$230.50

## MONITOREO TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS

Cuando se administra una misma dosis de un fármaco a diversos pacientes, se obtendrá una gran variabilidad en la respuesta; así, en unos casos se presentarán efectos tóxicos, otros tendrán una mejoría en sus síntomas y, en algunos, no habrá respuesta. De igual forma, si se mide la concentración de un fármaco en suero, sangre o plasma, a igualdad de dosis en sujetos distintos, se observará también una gran variabilidad en los niveles.

La concentración del fármaco en el sitio de acción no se puede medir de forma rutinaria, pero los efectos deseados o adversos se pueden correlacionar mejor con las concentraciones en plasma o sangre que con la dosis administrada. Para algunos fármacos, las mediciones de concentración son un valioso sustituto de la

exposición al fármaco, particularmente cuando no hay una medida simple o sensible del efecto.

El monitoreo terapéutico de fármacos implica la medición de las concentraciones de fármaco en plasma, suero o sangre. Esta información es utilizada para individualizar la dosis, de modo que las concentraciones de fármaco se pueden mantener dentro de un rango objetivo y de esta manera, asegurar la eficacia e identificar toxicidades potenciales. Esto es particularmente relevante para los fármacos con un margen terapéutico estrecho o una farmacocinética dosis dependiente [16].

Los criterios que debe satisfacer un fármaco para ser considerado candidato para el monitoreo terapéutico son:

- Estrecho margen terapéutico
- Significativa variabilidad farmacocinética
- Una relación razonable entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico
- Intervalo de concentración del objetivo establecido
- Disponibilidad de costo- efectividad del fármaco

La relación entre los valores de concentración de plasma para lamotrigina en estado estacionario y las dosis utilizadas en la práctica clínica, es proporcional, sin embargo, puede variar ampliamente entre individuos. Por lo tanto, los niveles plasmáticos de lamotrigina relacionados con la eficacia clínica puede interferir con los signos de toxicidad relacionados en el mismo grupo de pacientes [17, 18].

Se han sugerido los siguientes rangos terapéuticos: 2.5 – 15.0 mg/L, 3.0 – 14.0 mg/L, sin embargo, cuando se tienen concentraciones por encima de 15 mg/L se ha reportado que aumenta significativamente la incidencia de toxicidad [19, 20].

A pesar de que la lamotrigina es ampliamente utilizada en nuestro país, existe poca información relacionada con el comportamiento farmacocinético de este fármaco en pacientes con epilepsia.

## OBJETIVO

- ❖ Determinar las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en pacientes con epilepsia y analizar su relación con las variables demográficas y uso concomitante de otros fármacos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Método Analítico utilizado para la cuantificación de Lamotrigina en plasma

Para la cuantificación de lamotrigina en plasma, se implementó un método analítico por HPLC, el cual había sido previamente desarrollado y validado [ 21 ].

#### Material y equipo

- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Hewlett Packard automatizado, serie 1050
- Detector UV-VIS de longitud de onda variable
- Bomba cuaternaria con sistema de degasificación por helio
- Inyector automático modelo 1100 (G1313A)
- Computadora HP
- Balanza analítica Sartorius, modelo i 1800
- Centrífuga Beckman, modelo TJ-6
- Agitador Vórtex Thermolyne Maxi Mix II, modelo M37615
- Cartuchos SPE Strata C18-E
- Potenciómetro
- Milli-Q Water System Millipore con membrana de 0.45  $\mu\text{m}$  de porosidad
- Micropipetas automáticas Gibson
- Columna Zorbax SB-C18 de 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4.6 mm (Agilent Technologies)

#### Reactivos

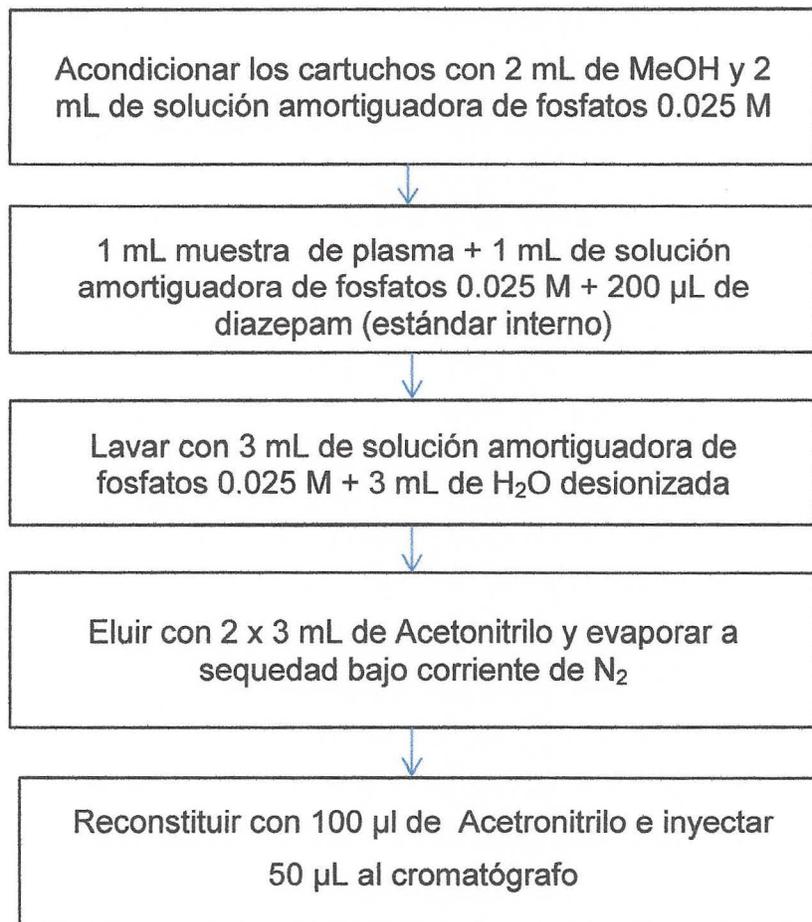
- Acetonitrilo grado HPLC, J. T. Baker (ACN)
- Acetonitrilo grado reactivo, J. T. Baker (ACN R.A.)
- Metanol R.A., J. T. Baker

- Agua HPLC obtenida a partir de agua destilada y desionizada con equipo Milli Q-Waters System
- Fosfato de potasio dibásico ( $K_2HPO_4$ ), R.A. (J. T. Baker. Lote X51C03)
- Nitrógeno industrial ( $N_2$ )

### Estándares

- Estándar secundario certificado de lamotrigina, Bioquimed (LTG)
- Estándar secundario certificado de diazepam, estándar interno (DZP)
- Plasma humano libre de pirógenos y con sello de sangre segura para las pruebas de VDRL, VIH y hepatitis

En el siguiente diagrama de flujo se presenta la metodología utilizada en la preparación de las muestras de plasma.



**Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:**

Fase móvil: solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M, pH 6.5 – acetonitrilo grado HPLC (30 – 70%)

Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

Longitud de onda: 210 nm

Columna: Zorbax SB-C18 de 5  $\mu$ m, 250 x 4.6 mm

Tiempo de corrida: 12 minutos

Para determinar la confiabilidad del método, se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión y exactitud.

***Linealidad***

Para determinar la linealidad del método, se prepararon por triplicado, curvas de lamotrigina en plasma en un intervalo de 0.5 - 16  $\mu$ g/mL y se analizaron empleando el método descrito. Se graficó la relación de alturas del analito entre el estándar interno (LTG/DZP) contra la concentración y se determinó el coeficiente de correlación ( $r^2$ ), la pendiente ( $m$ ) y el intercepto ( $b$ ) de las 3 curvas de calibración.

***Precisión***

***- Repetibilidad Intra - día***

El parámetro se evaluó en un mismo día de trabajo, en condiciones idénticas de analista, equipo y laboratorio. Para ello se prepararon 2 curvas patrón y cinco series de puntos control a concentraciones de 1.5  $\mu$ g/mL, 6  $\mu$ g/mL y 12  $\mu$ g/mL de LTG en plasma y se analizaron en un día. Para cada nivel de concentración se determinó la concentración recuperada promedio, el promedio, la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (% CV).

***- Reproducibilidad Inter - día***

En dos días de trabajo, se analizaron por quintuplicado los puntos control (1.5, 6 y 12  $\mu$ g/mL) de LTG en plasma. Para cada día de análisis se preparó una curva de

calibración. Para cada nivel de concentración se determinó la cantidad recuperada promedio, la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (% CV).

### ***Exactitud***

Una vez obtenidos los datos de repetibilidad y reproducibilidad, se determinó la exactitud calculando el % Desviación Absoluta de los valores promedio de las determinaciones de cada nivel de concentración por quintuplicado.

Para la determinación del % de Desviación Absoluta (% Desv. Abs.) se empleó la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Desv. Abs.} = \frac{[\text{Conc. recuperada}_{\text{referencia}} - \text{Conc. recuperada}_{\text{prueba}}]}{\text{Conc. recuperada}_{\text{referencia}}} \times 100$$

## **2. ESTUDIO DE MONITOREO DE LAMOTRIGINA EN PACIENTES CON EPILEPSIA**

Se llevó a cabo un estudio clínico, prospectivo y analítico en pacientes que asisten a la consulta externa del Instituto de Neurología. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Todos los pacientes firmaron la carta de consentimiento para participar en el estudio.

Se evaluaron 67 pacientes, 32 hombres y 35 mujeres, los cuales estaban bajo tratamiento con Lamotrigina por prescripción médica, cuando menos durante 2 semanas. Se tomó una muestra de sangre venosa de 6 mL, antes de la administración de la dosis de la mañana. La muestra se colectó en tubos con EDTA, se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos, el plasma se separó y guardó a -70°C hasta su análisis.

Una vez obtenidos los niveles plasmáticos de lamotrigina, éstos se relacionaron con la dosis así como con las variables demográficas edad, peso, y género, empleando una correlación de Spearman.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Método Analítico utilizado para la cuantificación de Lamotrigina en plasma

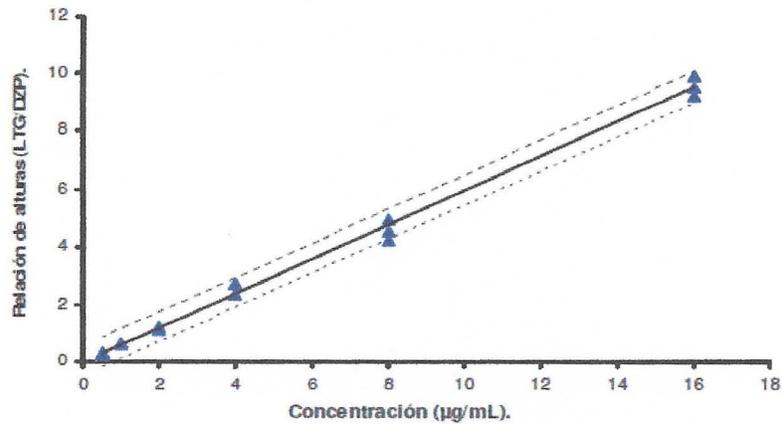
#### *Linealidad*

Los valores de la relación concentración-respuesta se ajustaron a un modelo lineal. En la tabla 2 se muestran los valores de los parámetros de regresión para cada una de las rectas, mientras que la representación gráfica se muestra en la figura 3. El coeficiente de determinación promedio ( $r^2$ ) fue de 0.9985. La tabla 3 muestra los datos de concentración recuperada y el % de desviación absoluta de cada una de las determinaciones, en las que se puede observar que en el límite de cuantificación (0.5  $\mu\text{g/mL}$ ) el valor absoluto de desviación fue menor al 20 %, mientras que en las demás concentraciones los valores fueron menores al 15 %, lo que indica que el modelo lineal seleccionado es adecuado para la interpretación de los datos.

**Tabla 2.** Linealidad del método analítico para la cuantificación de lamotrigina en plasma

Curva	$r^2$	m	b
1	0.9932	0.581 + 0.07	0.053 + 0.50
2	0.9990	0.618 + 0.03	0.030 + 0.21
3	0.9998	0.572 + 0.01	0.036 + 0.09
Promedio	0.9985	0.590 + 0.02	0.040 + 0.16

$r^2$ : Coeficiente de correlación, m: pendiente, b: intercepto



**Figura 3.** Curvas de linealidad de lamotrigina en plasma

**Tabla 3.** Curvas patrón para la linealidad

$C_{\text{nominal}}$ µg/mL)	Réplica 1	% Desviación Absoluta	Réplica 2	% Desviación Absoluta	Réplica 3	% Desviación Absoluta
0.5	0.48	3.05	0.50	0.94	0.44	11.72
1	1.02	1.84	1.00	0.44	1.01	0.68
2	1.96	1.84	1.77	11.74	2.09	4.54
4	4.61	15.03	4.34	8.58	4.06	1.39
8	7.14	10.75	7.91	1.08	7.86	1.77
16	16.28	1.75	15.99	0.08	16.05	0.29

### **Precisión**

#### **- Repetibilidad Intra-día**

En la tabla 4 se muestran los resultados de repetibilidad del método analítico. En ella se puede observar que el coeficiente de variación obtenido fue menor al 15 %, lo cual indica que existe poca variabilidad en los resultados al aplicar el método bajo las mismas condiciones analíticas.

**Tabla 4. Repetibilidad del método**

No. Réplica	Concentración recuperada de LTG ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	Punto bajo (1.5 $\mu\text{g/mL}$ )	Punto medio (6 $\mu\text{g/mL}$ )	Punto alto (12 $\mu\text{g/mL}$ )
1	1.29	5.68	10.66
2	1.28	6.35	11.45
3	1.45	5.36	11.19
4	1.25	6.77	11.61
5	1.39	5.67	11.12
Promedio	1.33	5.97	11.20
DS	0.08	0.58	0.36
% CV	6.30	9.67	3.25

- *Reproducibilidad Inter-día*

En la tabla 5 se presentan los resultados de la reproducibilidad inter-día a los tres niveles de concentración evaluados. Dado que el % CV fue menor al 15 % el método se considera reproducible.

**Tabla 5. Reproducibilidad del método**

Día	No. Réplica	Concentración recuperada de LTG ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		Punto bajo (1.5 $\mu\text{g/mL}$ )	Punto medio (6 $\mu\text{g/mL}$ )	Punto alto (12 $\mu\text{g/mL}$ )
1	1	1.29	5.68	10.66
	2	1.28	6.35	11.45
	3	1.45	5.36	11.19
	4	1.25	6.77	11.61
	5	1.39	5.67	11.12

2	1	1.19	6.43	13.89
	2	1.24	6.58	13.20
	3	1.15	6.16	13.43
	4	1.10	6.85	12.98
	5	1.27	6.65	13.34
	Promedio	1.26	6.25	12.29
	DS	0.10	0.49	1.13
	% CV	7.83	7.84	9.16

### **Exactitud**

A partir de los datos anteriores, se evaluó la exactitud del método en los tres niveles de concentración. Dado que la desviación absoluta de las concentraciones recuperadas fue menor al 15 %, el método se consideró exacto, lo que indica que existe concordancia entre los valores obtenidos experimentalmente y los valores reales, tabla 6.

**Tabla 6.** Exactitud del método para la cuantificación de Lamotrigina

No. Replica	Punto bajo (1.5 µg/µL)		Punto medio (6 µg/µL)		Punto alto (12 µg/ µL)	
	C recuperada (µg/mL)	% Desviación Absoluta	C recuperada (µg/mL)	% Desviación Absoluta	C recuperada (µg/mL)	% Desviación Absoluta
1	1.29	14.00	5.68	5.33	10.66	11.17
2	1.28	14.67	6.35	5.83	11.45	4.58
3	1.45	3.33	5.36	10.67	11.19	6.75
4	1.25	16.67	6.77	12.83	11.61	3.25
5	1.39	7.33	5.67	5.50	11.12	7.33
Promedio	1.33	11.20	5.97	8.03	11.20	6.62

C recuperada

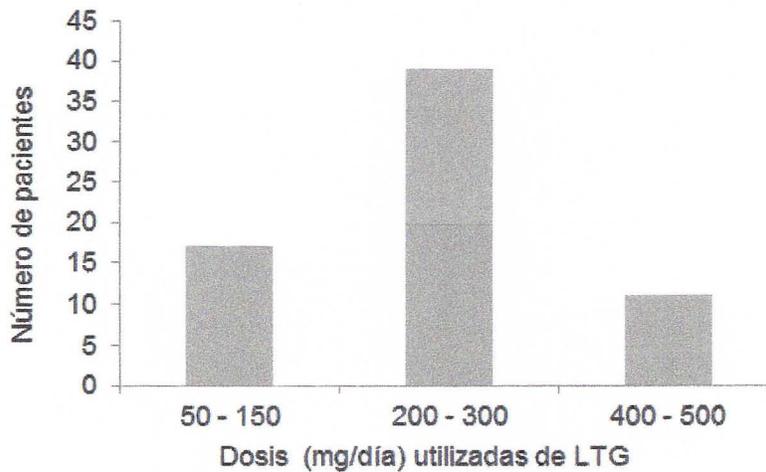
## 2. Estudio en pacientes

En la tabla 7 se muestran las características de los pacientes participantes en el estudio. En ella se puede observar que el número de hombres (48 %) y mujeres (52 %) fue semejante. La edad promedio fue de 31 años y un peso promedio de 67 kg, donde la mayoría de ellos eran no fumadores. En el estudio prevalecieron los pacientes de 15 a 35 años.

**Tabla 7.** Principales características de los pacientes incluidos en el estudio

Grupo	n (%)
Hombres	32 (48)
Mujeres	35 (52)
Edad 15 -35	48 (72)
Edad 36 - 73	19 (28)
Peso 44 - 72 kg	44 (66)
Peso 73 - 122 kg	23 (34)
No fumador	58 (87)
Fumador	9 (13)

Las dosis utilizadas de Lamotrigina variaron desde 50 mg hasta 500 mg por día. Como se observa en la figura 4, un 25 % de los pacientes tomó una dosis entre 50 y 150 mg por día, el 58 % una dosis entre 200 y 300 mg por día y el 16% una dosis entre 400 y 500 mg por día. Dado que las dosis de mantenimiento recomendadas oscilan entre 100 - 500 mg/día, se encontró que algunos pacientes tomaban dosis muy bajas.



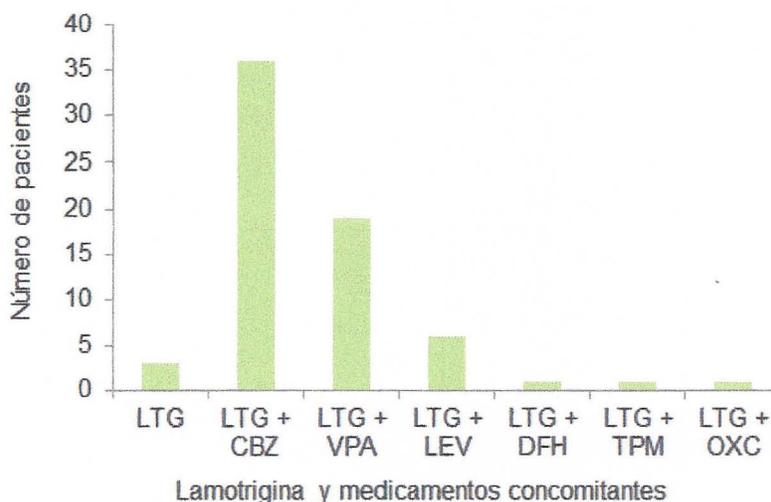
**Figura 4.** Dosis de lamotrigina utilizadas en los pacientes del estudio

En la figura 5, se muestran las marcas comerciales de lamotrigina que empleaban los pacientes, se observa que sólo el 16% de los pacientes tomaba el medicamento innovador, lo cual puede estar asociado al costo de los medicamentos (tabla 1).



**Figura 5.** Marcas comerciales de lamotrigina utilizadas

En la figura 6 se muestran los medicamentos concomitantes que tomaban los pacientes. Se observa que un número muy pequeño (4.5 %) tomaba Lamotrigina sola, ello se debe a que, al ser un hospital de tercer nivel, los pacientes que acuden a consulta son los que presentan cuadros de epilepsia de difícil control. Las principales combinaciones fueron: Lamotrigina + Carbamazepina (53.7 %), seguidas de Lamotrigina + Valproato de sodio (28.1 %) y Lamotrigina + Levetiracetam (9.0 %). Las combinaciones con Fenitoína, Topiramato y Oxcarbazepina fueron utilizadas en un pequeño número de pacientes (1.5%).

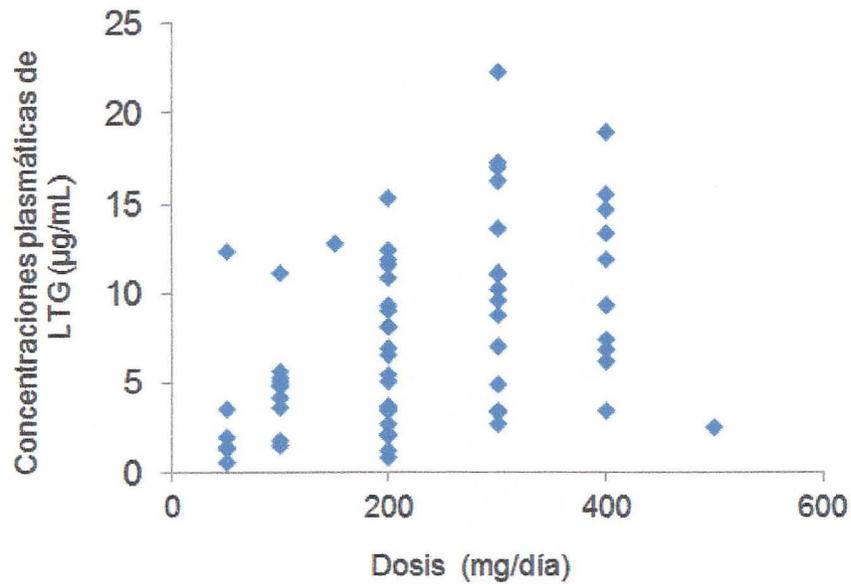


Lamotrigina (LTG)    Carbamazepina (CBZ)    Valproato de sodio (VPA)  
 Levetiracetam (LEV)    Fenitoína (DFH)    Topiramato (TPM)  
 Oxcarbazepina (OXC)

**Figura 6.** Lamotrigina y medicamentos concomitantes

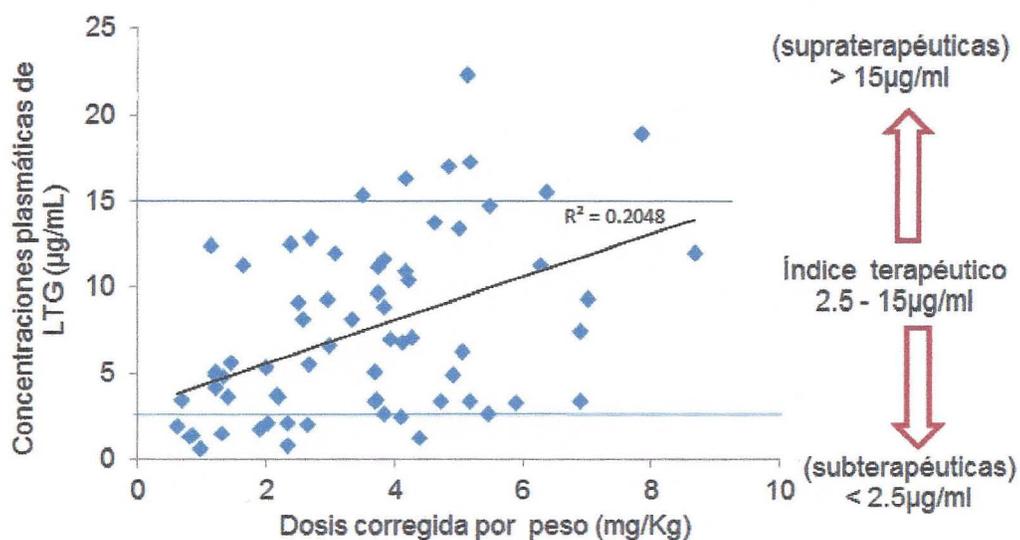
En la figura 7 se muestra la gráfica de concentración plasmática de Lamotrigina contra dosis (mg), en esta gráfica se observa una gran variabilidad entre la dosis y las concentraciones plasmáticas encontradas. Se observa que no todos los pacientes con dosis bajas presentaron las concentraciones más bajas y en el caso

del paciente bajo tratamiento con la dosis más alta, presentó una concentración baja.



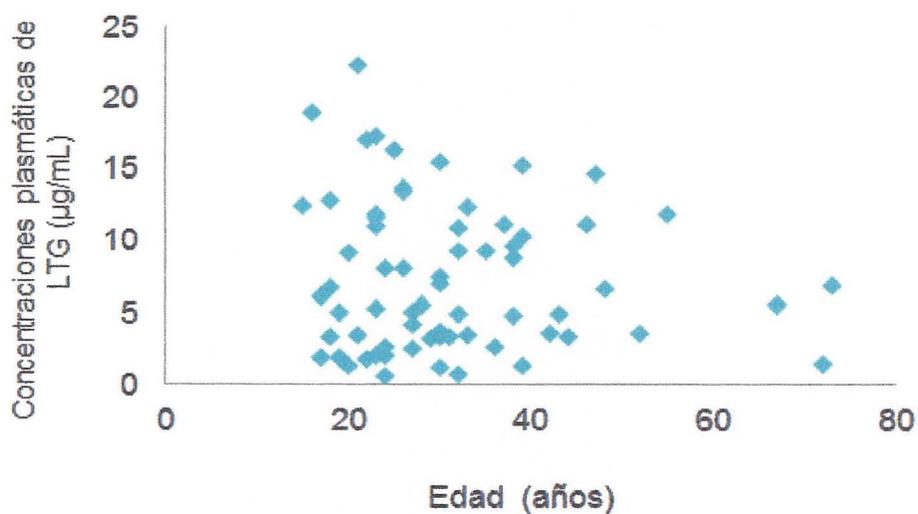
**Figura 7.** Concentraciones plasmáticas contra dosis de LTG

En la figura 8 se presentan las concentraciones plasmáticas de LTG contra dosis corregidas por peso de los 67 pacientes con epilepsia tratados con lamotrigina, se observa que la variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos se mantiene. Para el presente estudio se tomó como rango terapéutico de 2.5 a 15 µg/ µL. Con base en este rango, se observa que el 16.4 % de los pacientes presentaron valores por debajo y el 10.4 % lo sobrepasaron.



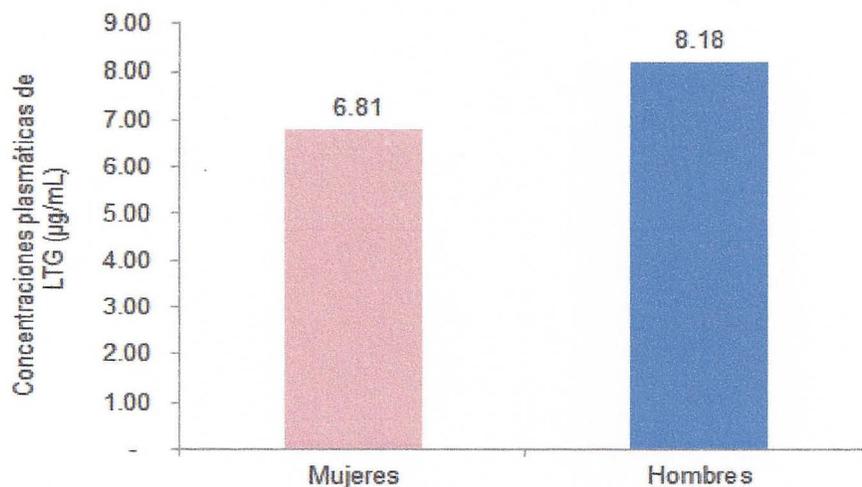
**Figura 8 .** Gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra dosis corregida por peso

La figura 9 muestra el gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra edad del paciente. A pesar de la gran variabilidad interindividual, se puede observar que los pacientes de mayor edad tienen niveles más bajos.



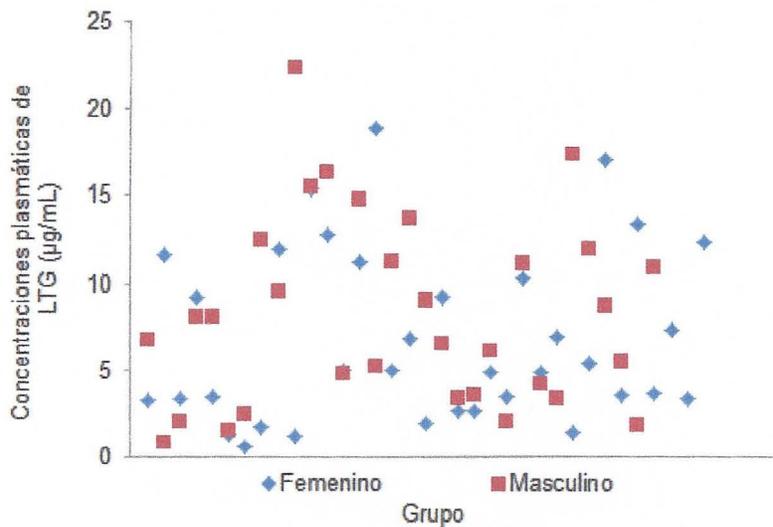
**Figura 9.** Gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra edad del paciente

La figura 10 muestra el gráfico de concentración plasmática promedio de lamotrigina para el grupo de 35 mujeres y el grupo de 32 hombres, se observa que el promedio de la concentración de lamotrigina fue mayor en el grupo de hombres. Se realizó la comparación de las concentraciones para el grupo de hombres y el grupo de mujeres mediante una prueba t de Student, encontrando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre promedio de concentración del grupo de mujeres y el grupo de hombres.



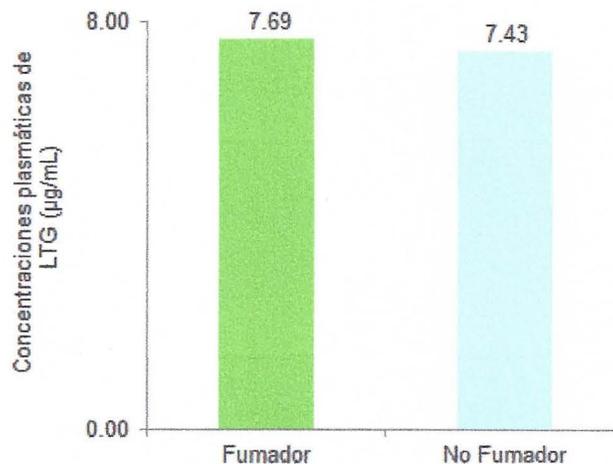
**Figura 10.** Gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra concentración promedio para el grupo de mujeres y grupo de hombres

En la figura 11 se observa el gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra grupo de mujeres y grupo de hombres, en la cual se observa una dispersión similar entre ambos grupos, por lo que el género no influye en la disposición de este fármaco.



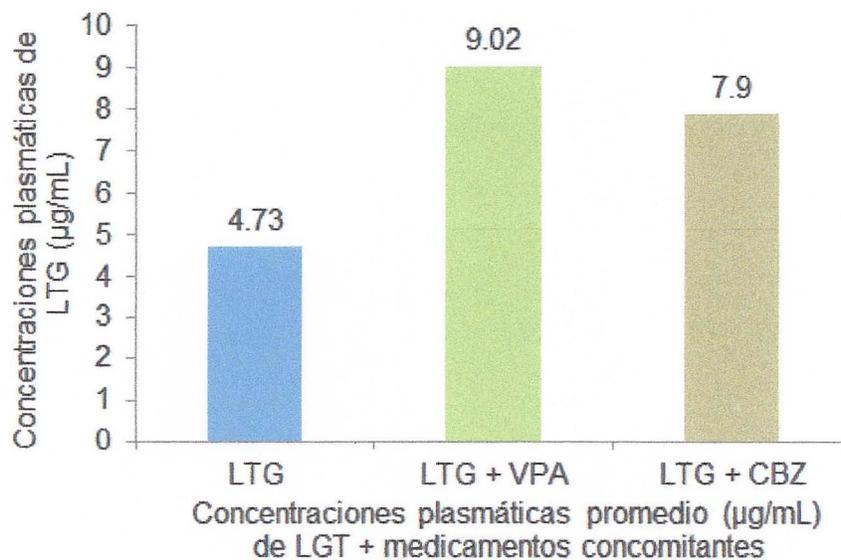
**Figura 11.** Gráfico comparativo de concentración plasmática de lamotrigina en las mujeres y hombres que participaron en el estudio

La figura 12 muestra el gráfico de concentración plasmática de lamotrigina contra la concentración promedio de lamotrigina para el grupo de fumadores y no fumadores. Se puede observar que los niveles plasmáticos de lamotrigina son semejantes entre ambas poblaciones. Ello puede explicarse a que la principal vía metabólica de lamotrigina es por glucuronidación, la cual no se ve afectada por los componentes del tabaco.

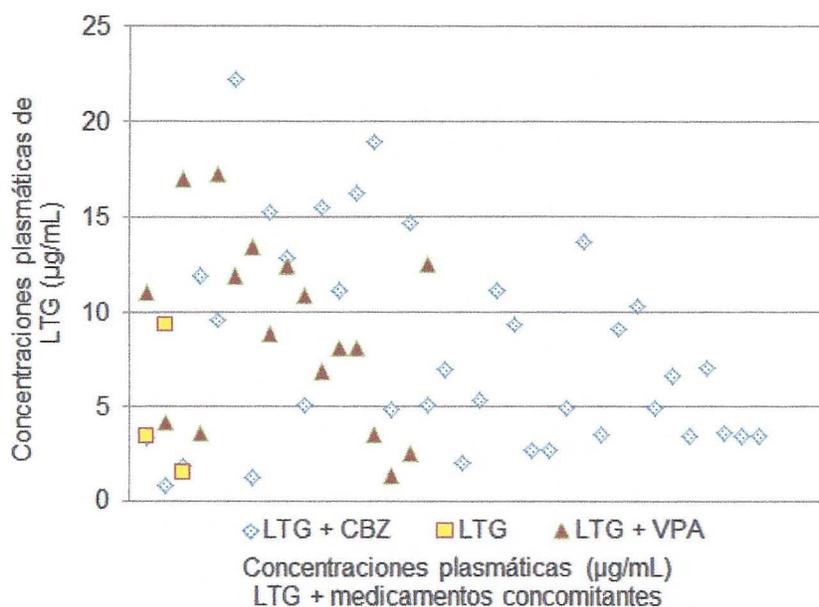


**Figura 12.** Gráfico de concentración plasmática promedio de lamotrigina para el grupo de fumadores y grupo de no fumadores

En la figura 13 se muestran los valores de niveles plasmáticos de los pacientes bajo tratamiento con otros antiepilépticos. En ella se puede observar que, como era de esperarse, los pacientes bajo tratamiento con valproato, presentaron niveles más altos, lo cual está asociado al efecto inhibitor de este fármaco sobre el metabolismo de lamotrigina. Los valores individuales se muestran en la figura 14. En ella se puede observar que los niveles de carbamazepina presentaron mayor variabilidad interindividual. Dado el pequeño número de sujetos que estaban en monoterapia, no fue posible realizar un análisis estadístico.



**Figura 13 :** Gráfica de concentraciones plasmáticas promedio de LTG + medicamentos concomitantes contra concentraciones plasmáticas de LTG



**Figura14:** Gráfica de concentraciones plasmáticas de LTG + medicamentos concomitantes contra concentraciones plasmáticas de LTG

## Conclusiones

Los resultados del presente estudio mostraron que:

- Existe un gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de lamotrigina
- La variabilidad no está asociada al género ni al hábito de fumar
- Las variables asociadas a la variabilidad fueron: el peso corporal, los medicamentos concomitantes y probablemente la edad de los pacientes.
- Tomando como base el rango establecido en otros países la concentración plasmática en el 16.4 % de los pacientes se encontró fuera de este rango.
- Dado que el reporte de reacciones adversas fue muy bajo, sería recomendable llevar a cabo un estudio con un mayor número de pacientes, en el cual se evaluara tanto la eficacia como las reacciones adversas, con el fin de encontrar el rango terapéutico de lamotrigina en la población mexicana.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/es/>.
2. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12<sup>a</sup> edición (2012). Pp 585 - 607. Mc Graw Hill. México
3. Murphy, J. Clinical Pharmacokinetics. 5<sup>a</sup> edición (2011). Pp 13561-15174. American Society of Health- System Pharmacist. Bethesda, MD.
4. Rowan, AJ., Ramsay, RE., Collins, JF., Pryor, F., Boardman, KD., Uthman, BM., Spitz, M., Frederick, T., Towne, A., Carter, GS., Marks, W., Felicetta, J., Tomyanovich, ML; VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* (2005); 64(11):1868-1873.
5. Marson, AG., Al-Kharusi, AM., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, GA., Chadwick, DW., Cramp, C., Cockerell, OC., Cooper, PN., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, PJ., Howell, SJ., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellett, M., Lawson, GR., Leach, JP., Nicolaidis, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, DF., Smith, PE., Smith, CT., Vanoli, A., Williamson, PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbamazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* (2007); 369: 1000-1015.
6. French, JA et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. *Neurology* (2004); 62: 1237-1261.
7. Posner, EB., Mohamed, K. and Marson, AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* (2005); 14: 117-122.
8. Jefferson, JW. Lamotrigine in psychiatry: Pharmacology and therapeutics. *CNS Spectr.* (2005); 10(3): 224-232.
9. <https://www.scbt.com/scbt/es/prduct/lamotrigine-84057-84-1>.

10. Cheng, C.L., Chen-His, C. Determination of lamotrigine in small volumes of plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* (2005) 25;817 (2):199-206.
11. Soundarya Vaithianathan, Siddarth Raman, Wenlei Jiang, Tricia Y. Ting, Maureen A. Kane, and James E. Polli. Biopharmaceutic Risk Assessment of Brand and Generic Lamotrigine. *Mol Pharm.* (2015) 6;12(7):2436-43.
12. [www.drugbank.ca/drugs/DB00555](http://www.drugbank.ca/drugs/DB00555).
13. Product Monograph "Lamictal" (lamotrigine). Glaxo SmithKline Inc. October 2016.
14. [www.facmed.unam.mx](http://www.facmed.unam.mx) (PLM – Glaxo SmithKline)
15. Lamictal FDA Approved labeling text. 10/12/2010.
16. RA Ghiculescu. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Australian Prescriber* (2008) 31:42-4.
17. Priscila de Freitas-Lima, Veriano Alexander Jr, André de Oliveira Baldoni, Flávia Isaura de Santi Ferreira, Vera Cristina Terra, Beatriz Maria Pereira Girolineto, Regina Helena Costa Quiroz, Leonardo Regis Leira Pereira, Américo Ceiki Sakamoto. Lamotrigine therapeutic drug monitoring in a tertiary epilepsy center. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* (2013) 19 (1): 6-12
18. Girish S. Naik, Rohit Kodagali, Binu S. Mathew, Maya Thomas, Ratna Prabha, Vivek Mathew, Denise H. Fleming. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam and Lamotrigine: Is There a Need? *Ther Drug Monit*, (2015) 37(4): 437–444.
19. A. Aldaz, R. Ferriols, D. Aumente, M. V. Calvo, M. R. Farre, B. Garcia, R. Marqués, P. Mas, B. Porta, M. Outeda, D. Soy, Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* (2011) 35(6):326-339.
20. Raymond G. Morris, Andrew B. Black, Anne L. Harris, Andrew B. Batty & Benedetta C. Sallustio. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* (1998) 46: 547-551.
21. Estudio de biodisponibilidad de Lamotrigina, Tesis para optar por el grado de Maestro en Ciencias de QFB. Janeth Alejandra Garcia Alcalde, 2007.

