

# Lamotrigina en psiquiatría

J. Castaño Asins<sup>a</sup>, S. Ros Montalbán<sup>a</sup> y A. Rodríguez Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. <sup>b</sup>Servicio de Psiquiatría. Instituto Municipal de Psiquiatría. Barcelona. España.

## INTRODUCCIÓN

Los antiepilépticos fueron utilizados en psiquiatría por primera vez en 1970<sup>1</sup> para el tratamiento de la psicosis maníaco-depresiva. Inicialmente se utilizó carbamazepina<sup>1</sup>, posteriormente y hasta la fecha se han incorporado varios de ellos a la farmacopea psiquiátrica, y además, con otras indicaciones terapéuticas aparte del trastorno bipolar.

La lamotrigina, un fármaco antiepiléptico acreditado<sup>2-4</sup> utilizado desde el año 1990, se ha evaluado también en pacientes con trastornos psiquiátricos. Este artículo constituye una revisión del perfil farmacológico y clínico de lamotrigina en los trastornos psicopatológicos.

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La lamotrigina es un derivado de la feniltriazina. Su fórmula escrita completa es 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina. La lamotrigina inhibe la liberación, dependiente del sodio, de glutamato de las vesículas de las neuronas presinápticas mediante el bloqueo de los canales del sodio sensibles al voltaje<sup>3,5</sup>. Esto impide la activación de diversos receptores presinápticos y postsinápticos, la inducción posterior de muchos fenómenos intracelulares y la liberación de diferentes neurotransmisores; parece que el efecto global es de estabilización de la membrana neuronal presináptica<sup>3,5</sup>. La lamotrigina bloquea también la liberación presináptica, dependiente del sodio, de aspartato neuronal<sup>2</sup> y la liberación de ácido gammaaminobutírico de cortes corticales de rata<sup>6</sup>.

Los efectos de bloqueo multicanal de lamotrigina (bloquea también los canales de calcio<sup>7-9</sup> y las corrientes de salida transitorias del potasio<sup>10</sup>) pueden afectar a la transducción alterada de la señal en pacientes con trastorno bipolar<sup>5</sup>.

Además, se han demostrado efectos neuroprotectores asociados a lamotrigina en modelos animales de isquemia<sup>11-16</sup> o de daño neuronal<sup>17-19</sup>, mediados posiblemente por sus efectos sobre la liberación de glutamato neuronal<sup>20</sup>.

Aunque carece, *in vitro*, de afinidad importante por los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, muscarínicos, opioides y adenosínicos en concentraciones clínicamente relevantes, la lamotrigina se une a los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>3</sub> con un efecto inhibitorio débil<sup>12,21</sup>. Sin embargo, las concentraciones *in vitro* relativamente elevadas de lamotrigina (concentraciones de 200-500  $\mu\text{mol/l}$ ) produjeron una inhibición del 50% inhibieron la captación de noradrenalina, dopamina y serotonina por los sinaptosomas corticales de la rata y la captación de serotonina por las plaquetas humanas<sup>22</sup>. No obstante, es dudosa la relevancia clínica de este efecto teniendo en cuenta las elevadas concentraciones que se necesitan.

Los cambios en la vía del monofosfato de adenosina cíclico mediada por los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub> se han asociado a los trastornos afectivos: se ha demostrado que lamotrigina regula a la baja y de manera selectiva las respuestas corticales (pero no del hipocampo) de la adenilciclase mediadas por los receptores 5HT<sub>1A</sub> en el cerebro de la rata<sup>23</sup>, aunque la administración de 100 mg/día de lamotrigina durante una semana no afectó a la función de los receptores 5HT<sub>1A</sub> en voluntarios sanos (resultado posiblemente de la dosis relativamente baja)<sup>24</sup>.

Aunque lamotrigina suprime la activación repetitiva y sostenida de los potenciales de acción dependientes del sodio (es decir, en condiciones "patológicas") en la médula espinal de los mamíferos y eleva el umbral de la actividad convulsiva localizada, no se ve afectada la conducción sináptica normal debido probablemente a una interacción preferente con el canal de sodio inactivado lento<sup>4,25</sup>.

Los primeros estudios de lamotrigina en pacientes con epilepsia indicaron, aparte de reducciones de la frecuencia de las crisis, una mejoría aparentemente independiente de las evaluaciones del bienestar psicológico (felicidad y sensación de control interior) y del estado de ánimo de los pacientes<sup>26-28</sup>. Sin embargo, un pequeño estudio no aleatorizado en 35 adultos con epilepsia parcial no constató efectos importantes sobre el estado de ánimo (empleando diversas escalas establecidas de depresión y ansiedad) con lamotrigina (150 mg/día de media durante 3,5 meses aproximadamente)<sup>29</sup>. Esto puede haber sido el resultado de las bajas dosis de lamotrigina

Correspondencia: Dr. J. Castaño Asins.  
 Servicio de Psiquiatría. Hospital del Mar. UAB.  
 Passeig Marítim, 25. 08003 Barcelona. España.

utilizadas en estos pacientes<sup>29</sup>, ya que se han empleado dosis más altas (normalmente, 200-400 mg/día) en ensayos clínicos para retrasar los episodios afectivos en pacientes con trastorno bipolar<sup>30,31</sup>.

Hay estudios clínicos que indican que la lamotrigina tiene efectos beneficiosos sobre las funciones psicomotora y cognitiva y sobre la memoria. De hecho, el uso de 200 mg/día de lamotrigina durante 4 semanas mejoró la memoria (memoria visual inmediata y diferida y memoria verbal diferida) en voluntarios jóvenes sanos y en sujetos ancianos con alteración de la memoria asociada a la edad en un estudio, aunque disminuyó la velocidad psicomotora en la prueba del golpeteo de dedos<sup>32</sup>. No parece que el fármaco tenga efectos sedantes<sup>33</sup>. La lamotrigina se une a la melanina (en el ojo y en la piel pigmentada)<sup>21</sup>. El uso de lamotrigina no se ha asociado a un aumento de peso<sup>34</sup>.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de la lamotrigina oral se han estudiado en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia y voluntarios con insuficiencia renal crónica, y se han publicado en su totalidad en revisiones previas<sup>3,4</sup>. Hasta ahora no se han publicado datos farmacocinéticos en pacientes con trastorno bipolar. La biodisponibilidad de la lamotrigina es del 98%<sup>35</sup>; su extensa absorción, indicativa de un metabolismo de primer paso mínimo, no se ve afectada por la presencia de alimentos<sup>36</sup>. La cinética de absorción de la lamotrigina es lineal<sup>36</sup>. Tras una dosis única de lamotrigina se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 1-3 h<sup>37,38</sup>, con un posible segundo pico o meseta a las 4-6 h<sup>39</sup>. La unión media a las proteínas plasmáticas es del 55-68%<sup>37,40,41</sup>.

La lamotrigina se distribuye ampliamente por todos los órganos y tejidos, incluido el cerebro, con un volumen de distribución aparente (con independencia de la dosis) de 0,9-1,5 l/kg<sup>35,37,38</sup>. En 11 pacientes con tumores cerebrales que habían recibido 100-400 mg/día de lamotrigina durante un período de 1 día a 17 meses se observó un cociente cerebro:suero de 2,8<sup>40</sup>. La lamotrigina atraviesa la placenta, y las concentraciones fetales o placentarias son similares a las del plasma materno<sup>42,43</sup>. Las concentraciones en la leche materna son el 40-80% de las observadas en la sangre materna<sup>42,43</sup>.

La extensa metabolización de la molécula de la lamotrigina tiene lugar en el hígado, preferentemente por N-glucuronidación (el paso que limita la velocidad en la eliminación del fármaco)<sup>37</sup>. Durante los primeros 6-7 días después de una dosis oral de lamotrigina, el 70-94% se elimina en la orina; el 80-90% de la dosis se encuentra como metabolito 2-N-glucurónido, mientras que

el resto se elimina como metabolito 5-N-glucurónido, un metabolito 2-N-metil, metabolitos no identificados y fármacos sin modificar<sup>21,44</sup>. Se cree que los metabolitos no son farmacológicamente activos<sup>45</sup>.

La semivida de eliminación plasmática media (t<sub>1/2</sub>B) de lamotrigina en los adultos es de 25-35 h<sup>21,35,37</sup>. La depuración (1,6-2,6 l/h) se reduce en un tercio aproximadamente en los ancianos, aunque no cambia la t<sub>1/2</sub>B<sup>46</sup>. La depuración de lamotrigina aumenta notablemente durante el embarazo<sup>47</sup>; se elevan significativamente las concentraciones plasmáticas en las primeras 2 semanas después del parto<sup>43</sup>. Parece que la insuficiencia renal no afecta de modo significativo a la farmacocinética de lamotrigina, aunque la t<sub>1/2</sub>B es mayor en los pacientes con insuficiencia renal<sup>48,49</sup>. La disfunción hepática moderada a grave reduce la depuración de lamotrigina y aumenta la mediana de la t<sub>1/2</sub>B<sup>21</sup>.

## INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

En voluntarios sanos, la farmacocinética del litio no cambió significativamente con la administración concomitante de lamotrigina<sup>50</sup> y la farmacocinética de esta última no se alteró con la administración simultánea de bupropión<sup>51</sup>. El riesgo de interacciones entre la lamotrigina y el bupropión o el litio parece ser insignificante. Sin embargo, la absorción de lamotrigina disminuyó significativamente en ratas a las que se administró imipramina concomitante<sup>52</sup>. La ficha técnica de lamotrigina en Estados Unidos<sup>21</sup> indica que el metabolismo *in vitro* de lamotrigina no se altera significativamente con el uso de clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona y se ve mínimamente afectada por la amitriptilina, el bupropión, el clonazepam, el haloperidol o el lorazepam.

Los fármacos inhibidores enzimáticos, como el valproato semisódico, aumentan las concentraciones plasmáticas de lamotrigina<sup>52-56</sup> (ya que reduce la depuración y duplica aproximadamente la semivida de eliminación de la lamotrigina), mientras que los inductores enzimáticos (p. ej., la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitofina, la primidona y la mesuximida) disminuyen las concentraciones de lamotrigina<sup>54-57</sup>. Sin embargo, las concentraciones séricas de estos fármacos no se ven afectadas por el uso de la lamotrigina y es improbable que ésta induzca las enzimas oxigenasas de función mixta<sup>58</sup>. Ha habido algunos casos de disminución de las concentraciones de lamotrigina tras la instauración de anticonceptivos orales<sup>21</sup>.

Se han observado interacciones farmacodinámicas entre lamotrigina y valproato semisódico y entre lamotrigina y carbamazepina<sup>4</sup>. La eficacia antiepiléptica, junto con la toxicidad, aumenta sinérgicamente con el uso

concomitante de valproato semisódico. De modo similar, la administración concomitante de lamotrigina y carbamazepina se ha asociado a un aumento de los signos de toxicidad de carbamazepina, a pesar de la falta de efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de carbamazepina<sup>59</sup>. La ficha técnica de lamotrigina especifica que la dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se administra con anticonvulsivos con actividad inhibidora enzimática (p. ej., valproato) e incrementarse cuando se administra con anticonvulsivos con actividad inductora enzimática (p. ej., carbamazepina).

## ADMINISTRACIÓN

La lamotrigina está disponible en comprimidos, y se puede tomar por vía oral, con o sin las comidas. Se puede administrar como dosis única diaria o dividida en 2 tomas<sup>60</sup>. Para reducir al mínimo el riesgo de erupciones cutáneas graves, la ficha técnica de lamotrigina en Estados Unidos contiene recomendaciones para el incremento de la dosis<sup>21</sup>. En los pacientes con trastorno bipolar que no toman carbamazepina ni valproato semisódico, la dosis inicial recomendada es de 25 mg/día (semanas 1 y 2), que se aumenta a 50 mg/día (semanas 3 y 4), después a 100 mg/día (semana 5) y posteriormente a 200 mg/día a partir de la semana 6. No se recomiendan dosis superiores a 200 mg/día en monoterapia, ya que no se ha demostrado una eficacia adicional en ensayos clínicos que evaluaron dosis de hasta 400 mg/día<sup>21</sup>.

En los pacientes que toman valproato semisódico, la dosis inicial de lamotrigina es de 25 mg cada 2 días (semanas 1 y 2), después 25 mg/día (semanas 3 y 4); posteriormente, 50 mg/día (semana 5), y a partir de la semana 6, 100 mg/día. En los pacientes tratados con carbamazepina (u otros fármacos inductores enzimáticos), la dosis inicial de lamotrigina es de 50 mg/día (semanas 1 y 2), 100 mg/día en dosis fraccionadas (semanas 3 y 4), 200 mg/día en dosis fraccionadas (semana 5), 300 mg/día en dosis fraccionadas (semana 6) y hasta 400 mg/día en dosis fraccionadas a partir de la semana 7.

Si se retira valproato semisódico después de la estabilización con lamotrigina, se debe aumentar la dosis de este fármaco de 100 a 150 mg/día durante 1 semana, y posteriormente hasta la dosis objetivo de 200 mg/día desde la semana 2. Si se está retirando carbamazepina (u otro inductor enzimático), la dosis de lamotrigina debe mantenerse en 400 mg/día durante 1 semana, reducirse después a 300 mg/día durante la semana 2 y hacer una nueva reducción a 200 mg/día desde la semana 3 en adelante. No se ha establecido el valor de la vigilancia de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, aunque puede estar indicada en pacientes con trastorno bipolar, según el juicio clínico, cuando el fármaco se ad-

ministra simultáneamente con litio, valproato semisódico o carbamazepina, especialmente durante los ajustes de dosis<sup>21</sup>.

No existen recomendaciones formales sobre la duración del tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar I. En general, la suspensión de lamotrigina se debe hacer gradualmente en un período de al menos 2 semanas para reducir al mínimo el riesgo de crisis comiciales por supresión<sup>21</sup>. La interrupción del tratamiento durante más de unos días exige el reinicio del programa de incremento de dosis<sup>60</sup>.

Se debe suspender lamotrigina ante el primer signo de cualquier erupción cutánea (a menos que esté claramente no relacionada con el fármaco) con el fin de reducir al mínimo el riesgo de erupciones graves o que pongan en peligro la vida del paciente (como el síndrome de Stevens-Johnson), ya que no es posible determinar con fiabilidad si una erupción cutánea llegará a ser grave o pondrá en peligro la vida de quien la presenta (haciendo necesaria la hospitalización)<sup>21</sup>. Aunque la mayoría de los casos de erupción grave han tenido lugar en las semanas 2-8 tras el inicio del tratamiento, han aparecido casos aislados después de períodos de tratamiento más largos.

Hay pocos datos sobre el uso de lamotrigina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. El fabricante recomienda reducir, en general, las dosis inicial, de incremento y de mantenimiento en el 50-75% en los pacientes con insuficiencia hepática<sup>21</sup>. Puede ser necesario disminuir la dosis de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal importante<sup>21</sup>. También puede ser preciso hacer ajustes de dosis en el embarazo y tras la instauración de anticonceptivos orales<sup>21</sup>. Hay que destacar que no se han realizado ensayos bien controlados de lamotrigina en mujeres embarazadas y el fabricante señala que sólo se debería emplear este fármaco en el embarazo si el efecto beneficioso potencial justifica el posible riesgo para el feto<sup>21</sup>.

## SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE LA LAMOTRIGINA

La información sobre la tolerabilidad de lamotrigina en la epilepsia guarda relación con el conocimiento del perfil del fármaco en el trastorno bipolar, particularmente porque la dosis para el trastorno bipolar es semejante a la de la epilepsia. En comparación con los antiepilépticos más antiguos, carbamazepina y fenitoina, la lamotrigina en monoterapia se asocia a una incidencia menor de acontecimientos adversos neurológicos como la astenia, los mareos y la somnolencia. La lamotrigina potencia moderadamente la función cognitiva<sup>61-64</sup>. A diferencia del valproato, un antiepiléptico, la lamotrigina no

causa incremento ponderal<sup>65</sup> y no se requiere una estrecha vigilancia de las concentraciones sanguíneas. El acontecimiento adverso que con mayor frecuencia provoca la suspensión del tratamiento es el exantema<sup>63</sup>. Aunque generalmente tratable, en casos raros puede tener consecuencias graves (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). En los estudios clínicos iniciales sobre epilepsia se notificó exantema que motivó la hospitalización y la suspensión del tratamiento o exantema comunicado como síndrome de Stevens-Johnson en el 0,3% de pacientes adultos<sup>66</sup>. En conjunto, los datos de los estudios clínicos sobre epilepsia y de más de 12 años de experiencia en la práctica clínica demuestran que la lamotrigina es generalmente bien tolerada<sup>61-67</sup>.

En un artículo publicado en 2004<sup>68</sup>, se revisa la tolerabilidad y la seguridad de la lamotrigina con datos disponibles de un extenso programa de 8 estudios clínicos controlados con placebo sobre lamotrigina en los que participaron casi 1.800 pacientes con trastorno bipolar<sup>30,31,69-74</sup>. En 4 de los estudios se evaluó la lamotrigina como tratamiento de mantenimiento<sup>30,31,70,71</sup> y los otros 4 se examinó la lamotrigina como tratamiento agudo de los episodios de ánimo<sup>69,72-74</sup>. En los 8 estudios controlados con placebo no se demostraron variaciones de los valores medios de los parámetros de laboratorio en los pacientes tratados con lamotrigina. En todos los grupos de tratamiento, pocos pacientes presentaron variaciones significativas o anomalías de los parámetros de laboratorio registradas como acontecimientos adversos. En los estudios controlados no se demostró que lamotrigina ejerciera ningún efecto sobre los resultados de la exploración física ni las constantes vitales (presión arterial sistólica y diastólica, y frecuencia cardíaca).

El perfil de acontecimientos adversos de lamotrigina en los estudios clínicos controlados fue generalmente semejante al de placebo y no difirió entre los estudios a corto y largo plazo. Los acontecimientos adversos más frecuentes con lamotrigina fueron cefalea, náuseas e infección, notificadas con una frecuencia similar entre los pacientes tratados con lamotrigina y placebo. A excepción de la diarrea, notificada con una frecuencia significativamente superior ( $p = 0,01$ ) con placebo (9%) que con lamotrigina (6%), las incidencias de los distintos acontecimientos adversos no difirieron significativamente entre la lamotrigina y el placebo. No se observó ninguna asociación entre la dosis de lamotrigina y los acontecimientos adversos. Además, la incidencia de los distintos acontecimientos adversos generalmente no difirió entre el grupo de la lamotrigina y el del litio.

El porcentaje de pacientes en los 8 estudios controlados en trastorno bipolar con acontecimientos adversos postratamiento fue semejante entre los grupos placebo (13%), de litio (10%) y de lamotrigina (11%). En el mo-

mento de incorporarse al estudio, la mayoría de los pacientes de 5 ensayos tomaba concomitantemente fármacos psicoactivos, como el litio, el valproato, la carbamazepina, los antidepresivos, los antipsicóticos y las benzodiazepinas. La adición de lamotrigina a estos regímenes no produjo ningún acontecimiento adverso nuevo o inesperado ni acontecimientos indicativos de interacciones farmacológicas. En los estudios 1 y 2<sup>30,31</sup>, los acontecimientos adversos surgidos al menos en el 5% de los pacientes y numéricamente más frecuentes durante las fases abiertas de ajuste de la dosis, de diseño doble ciego de monoterapia, fueron cefalea (25%), exantema (11%), mareos (10%), diarrea (8%), trastornos del sueño (6%) y prurito (6%). Estas observaciones indican que lamotrigina puede usarse con seguridad en regímenes combinados.

Los acontecimientos adversos graves fueron infrecuentes en los estudios controlados con placebo sobre el trastorno bipolar. La incidencia global de acontecimientos adversos graves fue semejante entre los pacientes tratados con lamotrigina (8%), litio (8%) o placebo (7%). El acontecimiento adverso grave más frecuente fue la manía (es decir, episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos), notificada por el 3% de los pacientes en los grupos de lamotrigina, litio y placebo.

En total, fallecieron 4 pacientes mientras recibían tratamiento aleatorizado (lamotrigina, 3; placebo, 1), en los 8 estudios clínicos controlados. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el fármaco en estudio y 3 (lamotrigina, 2; placebo, 1) fueron por suicidio, lo que es compatible con el tipo de mortalidad frecuentemente observado en el trastorno bipolar.

No se observaron acontecimientos adversos asociados a la gestación en las pacientes del grupo de lamotrigina. La lamotrigina es un fármaco de categoría C en el embarazo.

En los 8 estudios clínicos controlados, el porcentaje de pacientes retirados del estudio por un acontecimiento adverso fue semejante entre el grupo de lamotrigina (12%) y el grupo placebo (10%) y superior en el grupo de litio (18%). Entre los pacientes tratados con lamotrigina, los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la retirada del estudio y los únicos que provocaron la retirada de más del 1% de pacientes fueron el exantema (3%) y la manía (2%). La tasa de intentos de suicidio fue del 1,8% por año con lamotrigina y del 1,1% por año con placebo. Las tasas de suicidio e intentos de suicidio con lamotrigina no difirieron significativamente (valor  $p$  unilateral) en comparación con el placebo. Estos datos indican que lamotrigina no incrementa el riesgo de suicidio o intentos de suicidio en los pacientes con trastorno bipolar. A diferencia de los antidepresivos, la lamotrigina no parece asociarse a la desestabilización del estado de ánimo. En todos los estudios con-

trolados, las incidencias de acontecimientos adversos de episodios de manía, hipomanía o mixtos fueron bajas, similares entre los grupos de lamotrigina y placebo, y no variaron con la dosis de lamotrigina. Estos datos concuerdan con la ausencia de desestabilización del estado de ánimo con el tratamiento con lamotrigina.

El exantema cutáneo, tanto en su forma benigna como en la grave (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica), constituye un efecto adverso asociado con el uso de lamotrigina<sup>75</sup>. En ensayos clínicos para la epilepsia, la incidencia de exantema grave fue aproximadamente del 0,3% en adultos y del 1% en niños<sup>76</sup>. Fundamentalmente, en los trabajos publicados antes de la aplicación de las directrices posológicas recomendadas actualmente se comunicó una tasa de erupciones cutáneas graves del 0,3% en los adultos y del 1% en los niños. En estudios prospectivos de la lamotrigina en el uso de trastornos afectivos se revisó recientemente este efecto secundario<sup>77</sup>, y se ha observado un riesgo nulo de exantema grave, incluso menor que con placebo (que presentó un caso de exantema grave). En un estudio alemán reciente acerca de la influencia de lamotrigina en la incidencia de exantema cutáneo grave, se estima un riesgo de 2,4/10.000 en niños y de 2/10.000 en adultos<sup>78</sup>. La incidencia de exantema benigno es de aproximadamente el 10%. En el estudio de Calabrese et al<sup>77</sup> se estimó un riesgo de exantema leve de un 8%. En cuanto a factores predictivos, la incidencia de exantema cutáneo aumenta en pacientes menores de 16 años, con el uso de altas dosis de lamotrigina al inicio o una escalada rápida de dosis, con la administración concomitante de valproato y antecedentes de erupciones previas<sup>75</sup>. El período de mayor riesgo para la aparición de erupciones cutáneas son las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento.

Respecto al exantema, se pierde la tolerabilidad del sistema inmunitario a lamotrigina tras la interrupción de la administración más de una semana. Por tanto, debe aconsejarse a los pacientes que vuelvan a ajustar la dosis de lamotrigina después de cualquier interrupción del tratamiento superior a unos días.

En los estudios clínicos controlados en el trastorno bipolar, la incidencia de cualquier exantema con lamotrigina (9%) no difirió significativamente de lo observado con placebo (8%). Estos acontecimientos adversos clasificados como exantema comprendieron casos graves y no graves e incluyeron los notificados como exantema, urticaria, eritema multiforme, exantema maculopapuloso o síndrome de Stevens-Johnson.

El exantema grave, que se definió como cualquier exantema asociado a hospitalización y suspensión de lamotrigina o exantema notificado como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, no se observó en pacientes aleatorizados para recibir lamotrigina (un 0% de los pacientes), pero se produjo en un

paciente tratado con placebo (un 0,06% de los pacientes) en los estudios clínicos controlados con placebo. En todos los estudios controlados y no controlados en trastorno bipolar en el programa de desarrollo de lamotrigina se notificó exantema grave en el 0,1% de pacientes<sup>79</sup>. Los 3 exantemas (0,1%) se resolvieron tras suspender lamotrigina. Esta observación respalda la idoneidad del incremento de dosis del protocolo en los estudios clínicos en trastorno bipolar. No se identificaron nuevos factores de riesgo para el exantema grave asociado a la lamotrigina durante el programa de estudios clínicos en el trastorno bipolar.

La lamotrigina no se asoció a efectos adversos sexuales en los estudios clínicos controlados con placebo. Los datos de acontecimientos adversos de los estudios controlados con lamotrigina indican que no se asocia a fluctuaciones del peso corporal. Tampoco se ha asociado a síntomas de abstinencia incluso después del tratamiento a largo plazo.

Globalmente, dichos resultados demuestran que lamotrigina es bien tolerada, con un perfil de acontecimientos adversos generalmente semejante al de placebo.

## EFICACIA DE LA LAMOTRIGINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

La eficacia de lamotrigina en el tratamiento de adultos con trastorno bipolar se ha investigado en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo<sup>30,31,69,70,80,81</sup>. Cuatro de estos estudios han examinado el uso de lamotrigina como tratamiento de mantenimiento para la prevención de la aparición de episodios afectivos<sup>30,31,70,81</sup> y otros han evaluado el empleo de lamotrigina como tratamiento a corto plazo para episodios afectivos existentes<sup>69,80,81</sup>. Como hemos visto anteriormente, la lamotrigina tiene múltiples mecanismos de acción. El bloqueo de los canales de sodio parece que contribuye sobre todo a la acción antiepiléptica y menos a sus efectos psicótropos<sup>82</sup>. Parece que son las acciones antiglutamatérgicas y sus efectos neuroprotectores los que estarían involucrados de manera importante en las propiedades psicótropas de lamotrigina<sup>82</sup>. En la actualidad, se está estudiando sus posibles acciones intracelulares, que contribuirían probablemente a entender de manera más completa las propiedades de lamotrigina en el trastorno bipolar<sup>82</sup>.

El tratamiento de mantenimiento de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar I con lamotrigina ha sido objeto de dos estudios comparativos con litio, doble ciego y controlados con placebo de 18 meses de duración<sup>30,31</sup>. En dichos estudios se excluyó a los pacientes que habían experimentado más de 6 episodios maníacos,

hipomaníacos, mixtos o depresivos, de acuerdo con el DSM-IV, en el año anterior a su inclusión en el estudio. Para su inclusión en la fase de diseño doble ciego fueron elegibles los pacientes con trastorno bipolar I que estaban experimentando en ese momento o que habían experimentado un episodio maníaco o hipomaníaco<sup>31</sup> o un episodio depresivo mayor<sup>30</sup> en los 60 días precedentes, que habían experimentado un episodio maníaco y uno depresivo en los 3 años anteriores<sup>30,31</sup>. Los pacientes recibieron lamotrigina (50-400 mg/día), litio (ajustado hasta concentraciones séricas de 0,8-1,1 mEq/l) o placebo. Los 2 estudios indican que lamotrigina y litio son tratamientos de mantenimiento eficaces para el trastorno bipolar I, ya que prolongan significativamente el tiempo transcurrido hasta la intervención (con tratamiento farmacológico o TEC adicionales) por la aparición de un episodio afectivo en comparación con placebo.

En ambos estudios, la lamotrigina, pero no el litio, fue significativamente superior al placebo en la prolongación del tiempo transcurrido hasta la intervención por un episodio depresivo ( $p = 0,02^{31}$  y  $p = 0,047^{30}$  en lamotrigina frente a placebo;  $p = 0,17^{31}$  y  $p = 0,21^{30}$  en litio frente a placebo).

Por el contrario, en los 2 estudios, el litio, pero no la lamotrigina, fue significativamente mejor que placebo en la prolongación del tiempo transcurrido hasta la intervención por síntomas maníacos o hipomaníacos ( $p = 0,28^{31}$  y  $p = 0,339^{30}$  en lamotrigina frente a placebo;  $p = 0,006^{31}$  y  $p = 0,026^{30}$  en litio frente a placebo).

Datos agrupados demuestran además que lamotrigina prolonga significativamente el tiempo transcurrido hasta la intervención por un episodio maníaco o hipomaníaco, en comparación con placebo ( $p < 0,05$ ), aunque en esta medición el litio fue superior a lamotrigina<sup>83</sup>.

Un artículo publicado recientemente<sup>84</sup>, que analiza de manera combinada ambos estudios comentados antes<sup>30,31</sup>, llega a la conclusión de que tanto el litio como la lamotrigina estabilizan el estado de ánimo y retrasan el tiempo de aparición de una descompensación afectiva. La lamotrigina es efectiva tanto en la prevención de fases depresivas como maníacas, con mucha más eficacia en las depresivas. Es decir, el litio y la lamotrigina fueron estadísticamente superiores a placebo en la prolongación de la aparición de un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto (litio frente a placebo,  $p < 0,001$ ; lamotrigina frente a placebo,  $p = 0,034$ ). El litio fue superior a la lamotrigina ( $p = 0,030$ ).

En 2002, las guías terapéuticas de la American Psychiatric Association, basadas en los estudios anteriores, recomendaron ya la lamotrigina como una de las opciones en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar<sup>85</sup>.

Un estudio en pacientes con trastorno bipolar tipo II concluye que lamotrigina está indicada en estos pacien-

tes, puesto que favorece la remisión del episodio depresivo así como las recaídas a largo plazo<sup>86</sup>.

La lamotrigina ha demostrado eficacia antidepressiva significativa en el tratamiento de la depresión bipolar tipo I en un estudio multicéntrico (de 7 semanas), doble ciego, comparado con placebo, en grupos paralelos en que se ha empleado lamotrigina, 50 y 200 mg/día, como monoterapia. Todos los pacientes estaban experimentando un episodio de depresión en el momento de comenzar el estudio. En conjunto se observaron mejorías significativas en más parámetros en los pacientes que recibieron lamotrigina 200 mg/día que en los que recibieron 50 mg/día de lamotrigina<sup>69</sup>. El uso de lamotrigina no se asoció a un empeoramiento significativo con síntomas maníacos en este ensayo. Ha sido publicado recientemente la continuación de dicho estudio (a las 52 semanas) demostrando significativamente mantener la efectividad antidepressiva y siendo bien tolerada al año de tratamiento<sup>87</sup>. Este estudio se suma a la evidencia de que la lamotrigina tiene eficacia antidepressiva tanto aguda como a largo plazo. Además, comparado con el año anterior de forma retrospectiva, menos episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos aparecieron de manera prospectiva<sup>87</sup>.

La eficacia en depresión aguda de pacientes con trastorno bipolar también se ha demostrado con otros estudios<sup>70,80,88,89</sup>. Estas evidencias, que confirman que la lamotrigina es un tratamiento efectivo para la depresión bipolar, llevaron a la American Psychiatric Association, en 2002, a considerarla una recomendación terapéutica de primera línea para la depresión aguda en el trastorno bipolar<sup>85</sup>.

En la manía aguda no se ha demostrado la eficacia de la lamotrigina en comparación con placebo<sup>90</sup>. En un estudio doble ciego, controlado con placebo, la lamotrigina en monoterapia resultó eficaz como terapia de mantenimiento a largo plazo en el trastorno bipolar en pacientes cicladores rápidos<sup>70</sup>. Un número significativamente mayor de pacientes que recibía lamotrigina (rango medio de dosis, 100-506 mg/día) se mantuvieron estables, sin recaídas, durante al menos 6 meses de tratamiento en comparación con placebo. El 41% de los pacientes tratados con lamotrigina frente al 26% de los tratados con placebo se mantuvieron estables sin recaídas durante 6 meses de monoterapia con una diferencia estadísticamente significativa<sup>70</sup>. Al diferenciar el grupo de pacientes en bipolar I y II, se vio que la lamotrigina era más efectiva en pacientes con trastorno bipolar tipo II (estadísticamente significativo en comparación con el placebo) que en trastorno bipolar I (sin diferencias estadísticas en comparación con placebo)<sup>70</sup>. Este estudio corrobora otros que demuestran que la lamotrigina es eficaz tanto de manera aguda como en la profilaxis de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar y ciclos rápidos<sup>91-94</sup>.

La lamotrigina, en todos los ensayos citados en esta revisión, no ha actuado de manera significativa en la desestabilización del estado de ánimo. Se publicó un artículo, basado en una conferencia en la que se analizan 8 estudios controlados con placebo de la lamotrigina<sup>95</sup>, en el que se llega a la conclusión de que lamotrigina no se asocia a un riesgo aumentado de causar episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos en pacientes con trastorno bipolar.

Como conclusión, se ha demostrado que la lamotrigina constituye un tratamiento de mantenimiento eficaz para los pacientes con trastorno bipolar, ya que prolonga significativamente el tiempo transcurrido hasta la intervención por la aparición de cualquier episodio afectivo en extensos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo sobre el tratamiento de mantenimiento. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes con un episodio depresivo existente, aunque no con un episodio maníaco. No actúa desestabilizando el humor en forma de hipomanía, manía o episodio mixto, en pacientes con trastorno bipolar.

## EFICACIA DE LA LAMOTRIGINA EN PSIQUIATRÍA

Además de en el trastorno bipolar, la lamotrigina se ha estudiado y se está estudiando en otros procesos de interés en psiquiatría:

### Lamotrigina y dolor neuropático

Los artículos publicados en la bibliografía respecto a la lamotrigina y el dolor neuropático sugieren que este fármaco puede ser efectivo en su tratamiento. Se cree que las dos principales propiedades antinociceptivas estarían en la inhibición presináptica de la liberación de glutamato y el bloqueo de la activación de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes del voltaje con lo que se estabilizaría la membrana neural, actuando tanto central como periféricamente<sup>96</sup>. Estudios en humanos han sugerido que lamotrigina puede reducir el dolor de la neuropatía diabética<sup>97,98</sup>, neuralgia del trigémino<sup>99,100</sup>, síntomas del síndrome de dolor regional tipo 1<sup>101</sup> y dolores neuropáticos crónicos refractarios de varias etiologías<sup>102</sup>. El dolor asociado a la neuropatía por el VIH y el dolor central postinfarto o por otras etiologías han disminuido con la lamotrigina y no con el placebo en diferentes estudios<sup>103-105</sup>. También ha sido efectiva en monoterapia para el control de la neuralgia postsección del nervio<sup>106</sup>. En general, las dosis de lamotrigina efectivas analgésicas en dichos estudios oscilan entre 200-400 mg/día.

Hay un estudio en el que no se ha encontrado que la lamotrigina tenga efecto analgésico en el dolor neuropático con dosis que no están por encima de 200 mg/día<sup>107</sup>.

Se han demostrado efectos beneficiosos de lamotrigina tanto en la migraña, como en otro tipo de cefalea (síndrome SUNCT: ataques de cefalea unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo)<sup>108-113</sup>.

### Lamotrigina y trastorno límite de personalidad

En un estudio de casos clínicos con pacientes que cumplían criterios DSM-IV de trastorno límite de personalidad sin otra comorbilidad psiquiátrica, se encontró que 3 de los 8 pacientes respondieron en cuanto a estabilidad del ánimo con dosis superiores a 300 mg de lamotrigina<sup>114</sup>.

En otro estudio se estudió la respuesta a lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar y trastorno límite de personalidad<sup>115</sup>, se vio que las distintas dimensiones de personalidad límite (impulsividad, agresividad, inestabilidad del ánimo, tendencia a autolesionarse, etc.) se redujeron de manera significativa alrededor de un 40% durante el tratamiento con lamotrigina, por lo que estos pacientes mejoraron. Se concluye que las dimensiones de personalidad límite pueden responder a lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar.

### Lamotrigina y abuso de sustancias

Un estudio realizado con ratones sugirió un uso potencial de lamotrigina en la retirada de opiáceos<sup>116</sup>; sin embargo, no hay evidencias posteriores de estudios en humanos que confirmen dicha hipótesis.

Un estudio evaluó la tolerancia y seguridad de lamotrigina en pacientes con dependencia de alcohol y trastorno bipolar o trastorno de control de los impulsos, así como su efecto en cuanto a la dependencia. Se observó una mejoría significativa en las escalas clínicas de evaluación de consumo de alcohol. Se redujeron significativamente el consumo de alcohol, las puntuaciones en la escala de deseo y las determinaciones de transferrina deficiente en hidratos de carbono. La lamotrigina fue bien tolerada y se asoció a una mejoría en las variables de consumo de alcohol. Estos datos sugieren la necesidad de llevar a cabo un estudio controlado frente a placebo en esta población<sup>117</sup>.

Un estudio valoró el tratamiento con lamotrigina en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y dependencia de cocaína, y se observó una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) del *craving* por dicha sustancia, así como una mejora del ánimo en dichos pacientes<sup>118</sup>.

## Lamotrigina en maniobras de asociación/potenciación en la depresión resistente

Un artículo publicado estudió la lamotrigina en pacientes con depresión resistente unipolar como estrategia de potenciación. El porcentaje de pacientes que mejoraron mucho a las 6 semanas de tratamiento (dosis media de lamotrigina de 112,90 mg/día) fue del 48,4%. Se sugiere que la inhibición de la liberación de glutamato estaría implicada en la capacidad antidepressiva de lamotrigina. Los datos revelan que la lamotrigina fue más eficaz en pacientes en los que la depresión llevaba menos tiempo de evolución y en los que previamente habían fallado menos antidepressivos. El análisis también indica que se beneficiarían con una mayor respuesta a lamotrigina pacientes con trastornos de ansiedad comórbida y/o síndromes de dolor crónico. Se concluye que dichos datos sugieren que lamotrigina es eficaz y bien tolerada como agente potenciador en el tratamiento de la depresión<sup>119</sup>.

## Lamotrigina y psicosis

Un estudio analizó la capacidad de lamotrigina para actuar en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento<sup>120</sup>. Experimentalmente, se ha visto que síntomas positivos de esquizofrenia inducidos con ketamina en sujetos sanos pueden ser controlados con un antagonista de glutamato tipo lamotrigina. Basándose en el hecho de que parece que en la patogenia de la sintomatología de la esquizofrenia influye también un exceso de la actividad de glutamato, se estudió comparado con placebo si combinando clozapina con lamotrigina (200 mg/día) en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos se obtenía mayor eficacia en el control de los síntomas positivos de la enfermedad de base. Se obtuvieron datos estadísticamente significativos de mayor eficacia en el control de los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos resistentes tratados con clozapina combinada con lamotrigina. No se observó mejoría en la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

Otro artículo publicado<sup>121</sup> presenta a 4 pacientes con psicosis confusional (en función de la clasificación de Leonhard de las psicosis cicloides) que no habían respondido suficientemente a tratamiento antipsicótico o eutimizantes como carbamazepina o valproato sódico que mejoraron al añadir lamotrigina. Se indica que lamotrigina parece ser efectiva y bien tolerada en el tratamiento de la psicosis confusional (de acuerdo con la clasificación de Leonhard).

## Lamotrigina y trastorno esquizoafectivo

Un estudio presentó beneficios en el tratamiento del trastorno esquizoafectivo en pacientes tratados con lamotrigina en cuanto a estabilidad del estado de ánimo<sup>122</sup>.

## Lamotrigina y agitación

Un artículo de un caso clínico analizó la eficacia de lamotrigina en el tratamiento de la agresividad y la agitación conductual en un paciente con traumatismo craneoencefálico grave. Se observó una clara mejoría después del tratamiento. Se sugiere que lamotrigina podría ser eficaz en el control de la agitación y agresividad en este tipo de pacientes<sup>123</sup>.

La incontinencia emocional, labilidad afectiva o llanto y risa patológicos que se observa en pacientes tras un accidente cerebrovascular se puede beneficiar del tratamiento con lamotrigina como se sugieren los resultados obtenidos en un artículo publicado recientemente<sup>124</sup>.

## Lamotrigina y función cognitiva

Los déficits cognitivos comúnmente asociados a otros antiepilépticos-eutimizantes no se suelen observar en pacientes que reciben monoterapia con lamotrigina. Si se da lamotrigina en pacientes con déficits cognitivos no se suelen exacerbar con dicha terapia e incluso se ha descrito mejoría en muchos casos con la consecuente mejora en la calidad de vida<sup>125</sup>.

Un estudio examinó el efecto sobre el ánimo y funciones cognitivas del tratamiento con lamotrigina en pacientes tratados con corticoides (como mínimo 6 meses antes de entrar en el estudio). Cambios del humor, déficits cognitivos y psicosis se han descrito durante el tratamiento con corticoides. Los resultados de dicho estudio (estadísticamente significativo) indican que lamotrigina puede asociarse a mejora del estado de ánimo y de las funciones cognitivas en pacientes tratados con corticoides<sup>126</sup>.

## Lamotrigina y trastorno de despersonalización

Basándose en que parece que el glutamato es relevante en la fisiopatología de la despersonalización, un estudio analizó a 6 pacientes con trastorno de despersonalización crónico en los que al añadir tratamiento con lamotrigina presentaron una mejora significativa<sup>127</sup>. Se trata evidentemente de la revisión de una serie de casos, que deberá corroborarse en muestras más amplias.

## CONCLUSIONES

Existen numerosos estudios, aunque siempre con una muestra pequeña de pacientes, que han demostrado la eficacia de carbamazepina, fenitoína y ácido valproico en la terapia del trastorno bipolar, de la deshabitación al alcohol o de la enfermedad impulsiva/agresiva, entre otras. Tres de los nuevos antiepilépticos, gabapentina, lamotrigina y topiramato, han sido recientemente propuestos en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas relacionadas con trastornos afectivos, ansiedad e impulsividad. En todos los casos existen pocos estudios controlados y la mayoría de los datos proceden de la observación clínica, revisiones retrospectivas y ensayos abiertos prospectivos. La lamotrigina es el primer anticonvulsivo con indicación en la prevención de los episodios depresivos, en pacientes con trastorno bipolar (aprobada en junio del 2003 por la FDA). La lamotrigina, además, ha demostrado eficacia en otras enfermedades para las que aún no se dispone de indicación en ficha técnica, tales como dolor neuropático, trastorno límite de la personalidad, dependencia de sustancias, psicosis, trastorno esquizoafectivo, agitación y trastorno de despersonalización. La lamotrigina no requiere control de los valores plasmáticos, no incrementa el peso y ha demostrado en general buenos parámetros de tolerancia y seguridad, tanto en monoterapia como asociada a otros tratamientos psicofarmacológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Muzina DJ, El-Sayegh S, Calabrese JR. Antiepileptic drugs in psychiatry. *Epilepsy Res.* 2002;50:195-202.
- Goa KL, Ross SR, Chrisp P, et al. Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs.* 1993;46:152-76.
- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: an update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs.* 1995;50:691-713.
- Culy CR, Goa KL. Lamotrigine: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2000;2:299-330.
- Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord.* 2002;69:1-14.
- Leach MJ, Marden CM, Miller AA, et al. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia.* 1986;27:490-7.
- Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, et al. Lamotrigine inhibits Ca<sup>2+</sup> currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol.* 1996;307:113-6.
- Wang S-J, Huang C-C, Hsu K-S, et al. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amigdalar neurones. *Neuroreport.* 1996;7:3037-40.
- Von Wergerer J, Hesslinger B, Berger M, et al. A calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7:77-81.
- Grunze H, Greene RW, Moller H-J, et al. Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. *Brain Res.* 1998;791:330-4.
- Siniscalchi A, Zona C, Guatteo E, et al. An electrophysiological analysis of the protective effects of felbamate, lamotrigine, and lidocaine on the functional recovery from in vitro ischemia in rat neocortical slices. *Synapse.* 1998;30:371-9.
- Leach MJ, Baxter MG, Critchley MAE, et al. Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia.* 1991;32 Suppl 2:S4-8.
- Rataud J, Debarnot F, Mary V, et al. Comparative study of voltage-sensitive sodium channel blockers in focal ischaemia and electric convulsions in rodents. *Neurosci Lett.* 1994;172:19-23.
- Shuaib A, Mahmood RH, Wishart T, et al. Neuroprotective effects of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, in vivo microdialysis and behavioral study. *Brain Res.* 1995;702:199-206.
- Smith SE, Meldrum BS. Cerebroprotective effect of lamotrigine after focal ischemia in rats. *Stroke.* 1995;26:117-22.
- Wiard RP, Dickerson MC, Beek O, et al. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global cerebral ischemia. *Stroke.* 1995;26:466-72.
- Casanovas A, Ribera J, Hukkanen M, et al. Prevention by lamotrigine, MK-801 and Nw-nitro-L-arginine methyl ester of motoneuron cell death after neonatal axotomy. *Neuroscience.* 1996;71:313-25.
- Schulz JB, Matthews RT, Henshaw DR, et al. Neuroprotective strategies for treatment of lesions produced by mitochondrial toxins: implications for neurodegenerative diseases. *Neuroscience.* 1996;71:1043-8.
- Adams J, Collaco-Moraes Y, de Belleruche J, et al. Cyclooxygenase-2 induction in cerebral cortex: an intracellular response to synaptic excitation. *J Neurochem.* 1996;66:6-13.
- Mc Geer EG, Zhu SG. Lamotrigine protects against kainate but not ibotenate lesions in rat striatum. *Neurosci Lett.* 1990;112:348-51.
- Prescribing information: Lamictal® (lamotrigine) (*online*). Disponible en: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_lamictal.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal.pdf)
- Southam E, Kirkby D, Higgins GA, et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rates. *Eur J Pharmacol.* 1998;358:19-24.
- Vinod KY, Subhash MN. Lamotrigine induced selective changes in 5-HT<sub>1A</sub> receptor mediated response in rat brain. *Neurochem Int.* 2002;40:315-9.
- Shiah I-S, Yatham LN, Lam RW. Effects of lamotrigine on the 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in healthy human males. *J Affect Disord.* 1998;49:157-62.
- Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology.* 1998;38:119-30.
- Smith D, Chadwick D, Baker G, et al. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 5:S31-5.
- Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:312-22.
- Jacoby A, Baker G, Bryant-Comstock L, et al. Lamotrigine add-on therapy is associated with improvement in mood in patients with severe epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37 Suppl 5:202.
- Harden C, Lazar LM, Pick LH, et al. Effect of lamotrigine on mood in adult epilepsy patients. *Neurology.* 1998;50 4 Suppl 4:A 102.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1013-24.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:392-400.

32. Mervaala E, Koivisto K, Hanninen T, et al. Electrophysiological and neuropsychological profiles of lamotrigine in young and age-associated memory impairment (AAMI) subjects. *Neurology*. 1995;45 Suppl 4:A259.
33. Cohen AF, Ashby D, Crowley G, et al. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20:619-29.
34. Ginsberg L, Sachs G, Ketter T, et al. Effects of mood stabilizers on body weight in bipolar I disorder. American Psychiatric Association 2003 Annual Meeting; 2003, May 17, San Francisco; p. 173-4.
35. Yuen WC, Peck AW. Lamotrigine pharmacokinetics: oral and i.v. infusion in man. Proceedings of the British Pharmacological Society; 1988 Apr 6-8. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26:242P.
36. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol*. 1997;12 Suppl 1:S10-5.
37. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42:535-41.
38. Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, et al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilep Res*. 1991;10:191-200.
39. Mikati MA, Schachter SC, Schomer DL, et al. Long term tolerability, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12:312-21.
40. Meyer FP, Banditt P, Schubert A, et al. Lamotrigine concentrations in human serum, brain tissue, and tumor tissue. *Epilepsia*. 1999;40:68-73.
41. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25:433-43.
42. Berry DJ. The disposition of lamotrigine throughout pregnancy [abstract 90]. *Ther Drug Monit*. 1999;21:450.
43. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41:709-13.
44. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 2:S9-12.
45. Elwes RDC, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:403-15.
46. Posner J, Holdich T, Crome P. Comparison of lamotrigine pharmacokinetics in young and elderly healthy volunteers. *J Pharm Med*. 1991;1:121-8.
47. Sathanandar ST, Blesi K, Tran TA, et al. Lamotrigine clearance increases markedly during pregnancy (abstract no. J.02). *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 7:246.
48. Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, et al. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:23-7.
49. Fillastre JP, Taburet AM, Fialaire A, et al. Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exptl Clin Res* 1993;19:25-32.
50. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:193-5.
51. Odishaw J, Chen C. Effects of steady-state bupropion on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1448-53.
52. Mustafa AA, Al-Humayyd MS. The effect of parenteral imipramine on the oral absorption of lamotrigine in rats. *Int J Pharm*. 1997;152:207-13.
53. Anderson GD, Yau MK, Gidal BE, et al. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:145-56.
54. Bottiger Y, Stahle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material [abstract 84]. *Ther Drug Monit*. 1997;19:568.
55. Edelbroek PM, Segers JP, Gilissen KGPM, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine to evaluate interaction with concomitant antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 4:64.
56. Hossain M, Chen C, Ette E. Characterization of lamotrigine drug interactions using the population approach [abstract 3148]. *Pharm Res*. 1997;14 Suppl 1: S515.
57. May TW, Rambeck B. Influence of oxcarbazepine and methuximide on lamotrigine concentrations. *Epilepsia*. 1998;39 Suppl 2:25.
58. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 31:309-24.
59. Maly MM, Gidal BE, Rutecki P, et al. Effect of lamotrigine on carbamazepine epoxide/carbamazepine serum-concentration ratios [abstract 3049]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 8:101.
60. Bowden CL, Asnis GM, Ginsburg LD, et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf*. 2004; 27:173-84.
61. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC, et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*. 1995;345:476-9.
62. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*. 1999;40:601-7.
63. Messenheimer JA, Mullens EL, Giorgi L, et al. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*. 1998;18:281-96.
64. Uvebrant P, Bauzien PR. Intractable epilepsy in children: the efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics*. 1994;25:284-9.
65. Biton V, Mirza W, Montouris G, et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology*. 2001;56:172-7.
66. Lamictal® (lamotrigine) product information. Research Triangle Park: Glaxo Wellcome; 2001.
67. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S30-6.
68. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, et al. Safety and Tolerability of lamotrigine for Bipolar Disorder. *Drug Safety*. 2004;27:173-84.
69. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
70. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:841-50.
71. GlaxoSmithKline Study SCAB2005; 2001.
72. GlaxoSmithKline Study SCAA2010; 1999.
73. GlaxoSmithKline Study SCAA2008; 2000.
74. GlaxoSmithKline Study SCAB2009; 1999.
75. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:S14-8.
76. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91.
77. Calabrese JR, Sullivan J, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorder: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:11.
78. Messenheimer JA, Tennis P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs commonly used in Germany: adult and pediatric incidence estimates from registry and prescription data. *Neurology*. 2002;58:A175-6.
79. GlaxoSmithKline Study; 2002.
80. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20:607-14.
81. Data on file, GlaxoSmithKline; 2003.
82. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanism of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:484-95.

83. Calabrese JR, Bowden CL, Fieve R, et al. Lamotrigine or lithium in the maintenance treatment of bipolar I disorder (plus poster). Presented at the 15<sup>th</sup> congress of the European college of Neuropsychopharmacology; 2002 Oct 5-9 Barcelona. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002; 12 Suppl 3:S217.
84. Goodwin GM, Phil D, Psych FRC, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:432-41.
85. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1-50.
86. Vieta E, Goikolea JM, Benavarré A, et al. Tratamiento del trastorno bipolar tipo II con lamotrigina. *Act Esp Psiquiatr.*
87. Mc Elroy SL, Zárata CA, Cookson, et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:204-10.
88. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1019-23.
89. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry.* 2002;47: 767-70.
90. Leadbetter R, Messenheimer J, Bentley B, et al. Mood-stabilizing properties of lamotrigine. *Psychiatric Annals.* 2002;32.
91. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, et al. Lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58:522-7.
92. Kusumakar V, Yatham LN. Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1171-2.
93. Walden J, Hesslinger B, Van Calker D, et al. Addiction of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry.* 1996; 29:193-5.
94. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45:953-8.
95. Calabrese J, Yatham L, Suppes T, et al. Lamotrigine controls bipolar depression without desestabilizing mood: an analysis of data from eight placebo-controlled trials. P33 5<sup>th</sup> International Conference on Bipolar Disorder 12-14 June 2003; Pittsburg.
96. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neural voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res.* 1992;13:107-12.
97. Eisenberg E, Alon N, Avraham I, et al. Lamotrigine in the treatment of diabetic neuropathy. *Eur J Neurol.* 1998;5:167-73.
98. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology.* 2001;57:505-9.
99. Lunardi G, Leandri M, Albano C, et al. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology.* 1997;48:1714-7.
100. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain.* 1997; 73:223-30.
101. McCleane GJ. The symptoms of complex regional pain syndrome type 1 alleviated with lamotrigine: a report of 8 cases. *J Pain.* 2000;1:171-3.
102. Devulder J, DeLaat M. Lamotrigine in the treatment of chronic refractory neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:398-403.
103. Simpson DM, Olney R, Mc Arthur JC, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for HIV-associated neuropathy. *Neurology.* 2000;54:2115-9.
104. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2001;56:184-90.
105. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain.* 2002; 96:375-83.
106. Sander-Kiesling A, Rumpold seitlinger G, Dorn C, et al. Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:1261-4.
107. McCleane G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain.* 1999;83:105-7.
108. Wheeler SD. Lamotrigine efficacy in migraine prevention. *Cephalalgia.* 2001;21:374.
109. Lampi C, Buzath A, Klinger D, et al. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura — a pilot study. *Cephalalgia.* 1999;19:58-63.
110. Leone M, Rigamonti A, Usai S, et al. Two new SUNCT cases responsive to lamotrigine. *Cephalalgia.* 2000;20:845-7.
111. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, et al. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology.* 2001;57:1723-5.
112. Gutierrez-Garcia JM. SUNCT syndrome responsive to Lamotrigine. *Headache.* 2002;42:823-5.
113. Wei-Ta C, Jong-Ling F, Shiang-Ru L, et al. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. *Headache.* 2001;41:823-5.
114. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord.* 1998;51:333-43.
115. Preston GA, Marchant BK, Reimherr FW, et al. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord.* 2004;79:297-303.
116. Lizasoin I, Leza JC, Cuellar B, et al. Inhibition of morphine withdrawal by lamotrigine: involvement of nitric oxide. *Eur J Pharmacol.* 1996;299:41-5.
117. Rubio valladolid G, López Muñoz F, Álamo González C. Lamotrigina en pacientes dependientes de alcohol. VII congreso nacional de Psiquiatría. 449. *Actas Esp Psiquiatría* 2003;31 [número extraordinario 1].
118. Sherwood Brown E, Nejték VA, Perantie DC. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:2.
119. Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:8.
120. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry.* 2003;54:1241-8.
121. Dietrich DE, Godecke-koch T, Richter-witte C, et al. Lamotrigine in the treatment of confusion psychosis. A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:88-90.
122. Erfurth A, Walden J, Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology.* 1998; 38:204-5.
123. Pachet A, Friesen S, Winkelaar D, et al. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2003;17:715-22.
124. Ramasubbu R. Lamotrigine treatment for post-stroke pathological laughing and crying. *Clin Neuropharmacol.* 2002; 26:233-35.
125. Aldenkamp AP, Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2001;2:85-91.
126. Brown ES, Frol A, Bobadilla L, et al. Effect of lamotrigine on mood and cognition in patients receiving chronic exogenous corticosteroids. *Psychosomatics.* 2003;44:204-8.
127. Lara DR, Souza DO. Lamotrigine in the treatment of depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:10.