

Eficacia de la Lamotrigina en pacientes epilépticos fármaco resistentes a tratamientos en un centro neurológico de referencia en la ciudad de Cali

Efficacy of Lamotrigine in epilepsy patients resistant to drug treatments in a neurological reference center in the city of Cali

Jesús Alberto Diazgranados (1), Lissette Chan Guevara (2), Javier Saldaña (3), Mauricio H. Valencia A (4), Gustavo E. Ramos (5)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente, con una incidencia estimada de 50 por cada 100,000 habitantes y una prevalencia de cinco a diez por 1,000 habitantes en los países desarrollados. Se le llama refractaria cuando las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente o cuando los efectos secundarios del manejo tratamiento son limitantes para el desarrollo normal de la persona pese al mejor manejo médico instaurado. La Lamotrigina es un antiepiléptico que inhibe los canales de sodio voltaje-dependientes, modulando la liberación presináptica de transmisores excitatorios de tipo glutamato y aspartato.

OBJETIVO: determinar la efectividad de la Lamotrigina como monoterapia o en asociación con fármacos anti-epilépticos convencionales en pacientes con Epilepsia Refractaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio descriptivo. Periodo de tiempo: mayo 2009 a noviembre 2012. Análisis de las variables por medio de frecuencias, promedios y proporciones.

RESULTADOS: muestra: 115 historias clínicas de pacientes con epilepsia refractaria. El 97,4% (112) tiene reducción en el número de crisis, siendo en el 85,2% (98) mayor o igual al 50%. Hubo un promedio de 9,45 crisis por mes, con una mediana de seis episodios, previo al manejo con este medicamento, mientras que tras la administración del medicamento, el promedio de episodios fue de 3,65 por mes, con mediana de 1 episodio/mes. El promedio de fármacos utilizados antes de introducir la Lamotrigina fue de 1,9 con un uso mínimo de 1 y máximo 6 y a partir del inicio de la Lamotrigina el promedio fue 2,3, con uso mínimo de 1 y máximo de 4 medicamentos.

CONCLUSIÓN: la Lamotrigina es un medicamento de última generación con adecuada efectividad y pocos efectos adversos que puede reducir de forma efectiva la frecuencia de crisis epilépticas en los pacientes de difícil manejo con refractariedad farmacológica.

PALABRAS CLAVE: epilepsia refractaria, lamotrigina, reducción de crisis, fármacos antiepilépticos (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Epilepsy is a common neurological condition with an estimated incidence of 50 per 100,000 population and a prevalence five to ten per 1,000 population in developed countries. It is considered refractory when seizures are so frequent that the patient's ability to live fully is limited, when treatment does not control seizures, or when side effects are limiting for the normal development of the person. Lamotrigine is an antiepileptic drug that inhibits the sodium channel voltage-dependent presynaptic modulating excitatory transmitter glutamate and aspartate type.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of Lamotrigine as monotherapy or in combination with conventional antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive study. Period May 2009 to November 2012. Variable analysis by frequency, averages and ratios.

(1) MD. Neurólogo clínico, Director Médico IPS Neurólogos de occidente, Profesor Titular Universidad Libre Seccional Cali.

(2) MD. Residente II de Neurología Clínica - Staedisches Klinikum Braunschweig, Alemania.

(3) MD. Residente III. Programa Medicina Interna, Universidad Libre, Seccional Cali.

(4) MD. Residente II. Programa Neurología Clínica. Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá D.C.

(5) MD Internista, Neurólogo Clínico, Profesor Titular Universidad Libre Seccional Cali.

Recibido: 12/06/14. Aceptado: 27/02/15.

Correspondencia: Jesús Alberto Diazgranados: dirmedica@neurologosdeoccidente.com

RESULTS: Sample: 115 medical records. 97.4% (112) of the patients have reduced the number of seizures, so than 85.2% (98) have had a reduction greater than or equal to 50%. There was an average of 9.45 attacks per month, with a median of 6 episodes, prior to treatment with this medicine, whereas after administering medication, the average was 3.65 episodes per month, with a median of 1 crisis/month. The average drugs used before initiating the Lamotrigine was 1.9 with a minimum of 1 and maximum of 6 and from the beginning of the Lamotrigine the average was 1.54, with minimum use of 1 and maximum of 4 drugs.

CONCLUSION: Lamotrigine is a last generation drug with great effectiveness and few side effects, which can effectively reduce the frequency of seizures in patients with refractory epilepsy.

KEY WORDS. Refractory epilepsy, lamotrigine, seizure reduction, antiepileptic drugs (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un desorden neurológico heterogéneo frecuente, con una incidencia estimada de 50 por cada 100,000 habitantes y una prevalencia de 5 a 10 por 1,000 habitantes en los países desarrollados. Se estima que entre un 2% y 3% de la población tendrá un diagnóstico de epilepsia en algún momento de su vida, quienes en su mayoría permanecerán libres de crisis. Sin embargo, hasta un 30% seguirá presentándolas y se volverán resistentes a los fármacos a pesar de que el tratamiento se haga con al menos dos Fármacos Anti-Epilépticos (FAE) considerando una tolerancia e indicación apropiada, a dosis adecuadas (en monoterapia o politerapia). Los pacientes que cumplan con estas características constituyen el grupo de los refractarios (4). Estos son pacientes que no logran alcanzar un estado libre de crisis, es decir, un periodo libre de cualquier tipo de crisis de al menos 12 meses o tres veces el período intercrisis promedio del paciente (4). Bajo esta condición las crisis epilépticas son tan frecuentes que limitan la habilidad del paciente para vivir plenamente acorde con sus deseos y su capacidad mental y física.

Se consideran tres tipos de refractariedad asociados a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica y social (5).

La refractariedad biológica es el tipo con mal pronóstico en cuanto al control de las crisis, el desarrollo cognitivo y las habilidades sociales; su pronóstico está dado fundamentalmente por el tipo de síndrome epiléptico. Los ejemplos de este tipo de refractariedad son, entre otros, los síndromes de West, Lennox Gastaut, la epilepsia mioclónica severa del lactante, la epilepsia asociada a la esclerosis mesial del hipocampo y la displasia cortical, producen todas epilepsias fármaco-resistentes con refractariedad biológica (6, 7). Los factores predictores de refractariedad son: inicio antes de los dos años edad, una causa sintomática, un tipo específico de crisis como los espasmos masivos, las crisis atónicas o las crisis mioclónicas, varios tipos de crisis en un solo paciente, un electroencefalograma anormal en su registro interictal, la asociación a retardo mental y un examen físico anormal.

La refractariedad farmacológica implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis. Por tanto, hace referencia a la respuesta que presenta determinado síndrome epiléptico/crisis epiléptica ante un fármaco en particular. Diferentes guías de tratamiento farmacológico de la epilepsia sugieren que se usen en forma prudente los medicamentos para el tipo de epilepsia en cuestión, en rangos de dosificación seguros, con controles seriados de los niveles séricos, se procure utilizar dos o tres monoterapias y al menos una combinación adecuada de fármacos por un tiempo prudencial para determinar en forma objetiva el efecto del medicamento (8, 9).

La Escala de Schmidt evalúa el tratamiento indicado dando incluso índices de intratabilidad (6) (Tabla 1):

Si persisten las crisis, se considera que las primeras cuatro categorías (de 0 a 3) son epilepsias mal o insuficientemente tratadas. Las categorías 4 a 6 son índices de refractariedad verdadera. La persistencia de las crisis epilépticas obliga a descartar variables dependientes del paciente, del médico y del tratamiento (6).

La refractariedad psicológica y social demuestra como la persistencia de crisis o incluso la persistencia de los efectos secundarios de los medicamentos, así no haya crisis, interfiere en la vida diaria social y psicológica de la persona con epilepsia. La frecuencia, la severidad y el tipo de crisis dan la magnitud de interferencia en la vida diaria de un individuo; algunos autores consideran que una epilepsia es refractara si las crisis ocurren al menos una vez cada dos meses y otros proponen que al menos haya una crisis por semana (10). El paciente y su familia, u observadores de sus actividades cotidianas como el colegio o el trabajo, así como la experiencia del médico tratante, definen la magnitud de la refractariedad (6).

La molécula de Lamotrigina (LTG) inhibe los canales de sodio voltaje-dependientes, estabilizando las membranas neuronales y modulando la liberación presináptica de los transmisores excitatorios de tipo glutamato y aspartato (11). También ha sido propuesto un mecanismo de acción por bloqueo de canales de calcio (12).

Tabla 1. Escala de Schmidt

Persistencia de crisis	Índice de Intratabilidad
Droga no de primera línea, sin importar su dosis	0
Droga de primera línea con subdosificación	1
Droga de primera línea con dosis adecuada	2
Droga de primera línea con rango sérico adecuado	3
Droga de primera línea con dosis máxima tolerable	4
2 o más drogas de primera línea a dosis máximas tolerables	5
2 o más drogas de primera línea a dosis máxima tolerable y droga de segunda línea	6

Estudios en pacientes fármaco-resistentes muestran en el electroencefalograma una mejoría hasta del 50% y un 26% de reducción en la frecuencia de las crisis, con evidencia de una disminución en la actividad de descargas ictales e interictales al adicionar LTG a la terapia con otros FAE clásicos (13).

Otros ensayos terapéuticos han demostrado la eficacia de la LTG en crisis parciales complejas y generalizadas, tanto en niños (14, 15, 16) como en adultos (17). El porcentaje de pacientes con epilepsia focal fármaco-resistente en politerapia que experimentan una disminución de la frecuencia de crisis en un 50% o más al introducir LTG es aproximadamente de un 15-30% (18,19). Este porcentaje puede ser más elevado en el grupo de pacientes con epilepsia generalizada (20).

OBJETIVO

Determinar la eficacia de la Lamotrigina como monoterapia o en asociación a fármacos antiepilépticos convencionales en pacientes con epilepsia refractaria que acuden a la consulta externa de neurología clínica en la IPS Neurólogos de occidente en la ciudad de Cali.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el período de tiempo transcurrido entre mayo del 2009 y noviembre del 2012. Se tomó como población a los pacientes que acudieron a la consulta externa de Neurología Clínica en la IPS Neurólogos de occidente en la ciudad de Cali, que toman actualmente Lamotrigina como tratamiento, bien

sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos antiepilépticos. Adicionalmente, los pacientes deben haber tenido un seguimiento mínimo por 6 meses y que cumplir con los criterios de definición de epilepsia refractaria o fármaco-resistente según la International League Against Epilepsy (ILAE) (4). Para la recolección de datos, los miembros del equipo de investigación utilizaron un formulario elaborado y aplicado a las historias clínicas seleccionadas, el cual estaba conformado por información sociodemográfica de los pacientes, antecedentes patológicos personales y neurológicos específicos, datos clínicos como tipo de crisis, tratamientos anteriores y actuales, efectos adversos y control de crisis. Posteriormente se ingresó la información a la base de datos del programa estadístico SPSS y se realizó una descripción analítica de las variables por medio de frecuencias, promedios y proporciones.

RESULTADOS

Durante el período de estudio en la IPS se registraron un total de 208 historias clínicas con diagnóstico de epilepsia, entre las que se encontraron 185 de pacientes que actualmente toman Lamotrigina como tratamiento antiepiléptico. De estas, 115 cumplían con los criterios de inclusión para realizar este trabajo. Por género se encontró que el 57,3% (66 pacientes) correspondían al sexo Femenino y 42,6% (49 pacientes) al masculino. El rango de edad fue de 15 a 94 años, el promedio fue 23,02 años, con una mediana de 45,5 años. El 50,4% (58 pacientes) tienen entre 1 y 10 años de evolución a partir del primer episodio, el 19,1% (22 pacientes) entre 11 y 20 años, el 10,4% (12 pacientes) entre 21 y 30 años, el 13% (15 pacientes) llevan entre 31 y 40 años de evolución y el 6,9% (8 pacientes) tienen más de 40 años a partir de la primera crisis. Con un promedio de 23,8 años de evolución y una mediana de 22 años.

El tipo de crisis que más se presentó entre este grupo de pacientes fue el tipo de crisis generalizadas con 54% (62 pacientes), seguido de crisis focales con 20,8% (24 pacientes), las focales con generalización secundaria 11,3% (13 pacientes), ocho casos de ausencias 7% (8 pacientes), y otro de Mioclonías 0,8% (1 paciente) y en un 6% (7 casos), en que el mismo paciente presentaba varios tipos de crisis.

El 53% (61 casos) de los pacientes no presentó ninguna patología neurológica de base; es decir, sus crisis son de tipo idiopático. En el resto de los casos se encontraron crisis sintomáticas o secundarias, correspondientes al 8,6% (10 casos) de los pacientes quienes tenían antecedente de meningoencefalitis, el 14,7% (17 pacientes) tenían historia de retraso mental y se encontraron casos aislados distribuidos en el resto de la muestra como sintomáticos de esclerosis mesial temporal, trauma craneo encefálico y lobectomía secundaria.

Todos los pacientes de difícil control están, por lo general, polimedicados, y se encontró que el promedio de fármacos usados hasta antes de introducir la Lamotrigina fue de 1,9, con mediana 3, con un rango mínimo de 1 medicamento y máximo 6 medicamentos en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la patología. No obstante, el uso de estos medicamentos no conseguía disminuir el número de crisis en la mayoría de los casos. Al introducir Lamotrigina en el tratamiento, el promedio de medicamentos usados fue de 1,54, con mediana 2, con un mínimo de 1 y máximo de 4 medicamentos usados actualmente.

El 30,4% (35 pacientes) se han manejado con monoterapia, el 47,8% (55 pacientes) han tomado 2 medicamentos, el 16,52% (19 casos) de estos pacientes han usado en combinación un máximo de 3 fármacos durante su tratamiento, el 4,3% (5 pacientes) han llegado a tomar 4 fármacos, y un 0,86% (1 paciente) ha llegado a tomar 5 y 6 medicamentos.

Mientras que posterior al uso de Lamotrigina en el tratamiento se encontró que el 42,9% (49 pacientes) toman una combinación máxima de 2 fármacos para el control de crisis, el 18,39% (21 casos) toma 3 medicamentos, el 3,4% (4 pacientes) continúa tomando 4 fármacos, el 38,4% (44 casos) quedo con monoterapia usando solamente Lamotrigina para control de sus crisis y no se encontraron casos de pacientes polimedicados con 5 ó 6 fármacos (Figura 1).

Los fármacos anticonvulsivantes más usados antes de introducir Lamotrigina al tratamiento fueron el Ácido Valproico 54% (62 pacientes), Carbamazepina con 33% (38 pacientes), seguido de Fenitoina con 6% (7 pacientes), Fenobarbital 2,6% (3 pacientes), Clonazepan 1,7% (2 pacientes), Levetiracetam y Oxcarbazepina 2,6% (3 pacientes).

Con los medicamentos anteriores a la introducción de Lamotrigina, bien como monoterapia o con diversas combinaciones entre ellos, se encontró que el 47% (54 casos) no presentó ningún efecto adverso. Los efectos indeseados más frecuentes fueron somnolencia en el 31,3% (36 pacientes), temblor 14% (16 casos), alopecia 6,9% (8 pacientes) e intolerancia gástrica y reacción alérgica en 0,87% (1 paciente) respectivamente.

Con la adición de Lamotrigina al esquema de tratamiento se reportó solo un 3.4% (4) de pacientes que presentaron somnolencia, mientras que el 96.6% (111) dijo no haber presentado ningún efecto indeseado con el medicamento.

Las combinaciones con Lamotrigina más frecuentes son con Ácido valproico, Carbamazepina, Oxcarbazepina y Levetiracetam, entre otros (Tabla 2).

Al comparar el número de episodios convulsivos que presentaron los pacientes antes y después de la introducción de Lamotrigina, se encontró un promedio de 9,45 crisis

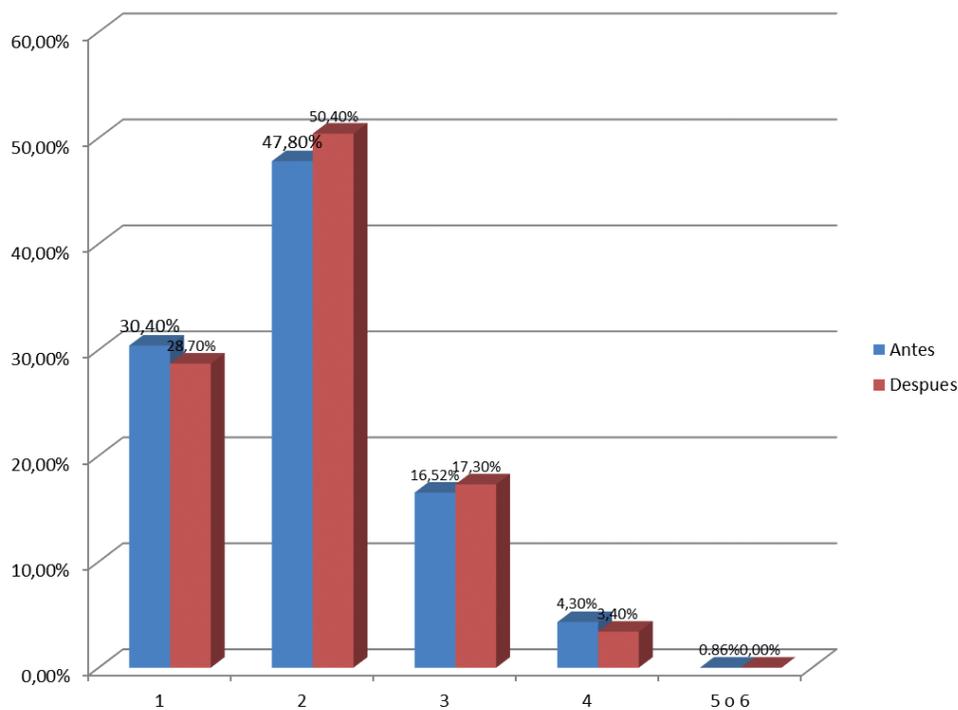


Figura 1. Uso de Medicamentos antes y después de introducir Lamotrigina

Tabla 2. Combinaciones de medicamentos encontrados en el estudio, asociados al uso de Lamotrigina.
LTG: Lamotrigina, AV: Ácido Valproico, CBMZ: Carbamazepina, FNB: Fenobarbital, CLZ: Clonazepam, OXC: Oxcarbazepina, LVT: Levetiracetam.

FÁRMACO	Porcentaje
LTG	38,4
LTG, AV	37,4
LTG, AV, CBMZ	8,5
LTG, AV, CLZ	6,7
LTG, CBMZ	3,4
LTG, CBMZ, CLZ	1,3
LTG, LVT, CLZ	1,1
LTG, LVT	0,86
LTG, CLZ	0,72
LTG, OXC	0,52
LTG, AV, OXC	0,44
LTG, LVT, FNB	0,35
LTG, AV, CBMZ, FNB	0,3
Total	100,0

por mes, mediana 6 episodios por mes, previo al manejo con éste medicamento. Por su parte, posterior al inicio del medicamento el promedio de episodios fue de 3.65 por mes, mediana 1 crisis por mes. El 97,3% (112 pacientes) tienen disminución en el número de crisis, de las cuales el 85,2% (98 pacientes) fue mayor o igual al 50% de reducción de los casos y solo se encontró un caso donde hubo reducción del número de crisis presentadas por mes menor al 50%. Se hallaron 3 casos en los que no hubo reducción alguna de las crisis a pesar de añadir Lamotrigina al tratamiento; uno de los casos es un paciente con historia de Esclerosis Mesial Temporal, el otro caso es un paciente sin enfermedad neurológica de base y, por último, hay una paciente con secuelas de aneurisma cerebral roto (Figura 2).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Diversos estudios clínicos sobre epilepsia coinciden en que el tipo de crisis más frecuente es la focalizada; un ejemplo es el realizado por Jeremy J. Moeller (21) en Canadá, donde resalta que las crisis focales se presentaron en el 70% de los pacientes y las generalizadas en el 22% de ellos. En nuestro estudio encontramos una variación en la frecuencia

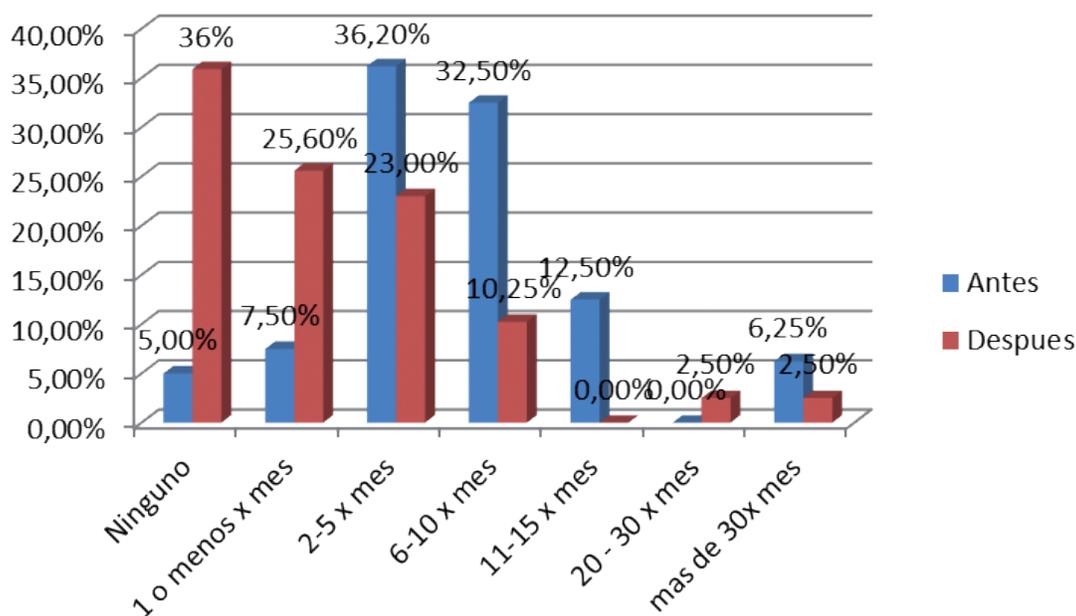


Figura 2. Porcentaje del número de crisis epilépticas previo y posterior a la introducción de Lamotrigina al tratamiento.

de casos de crisis, siendo más común las crisis tónico clónicas generalizadas con un 54%, seguidas de cerca por las crisis focales. Estas fueron indicación inicial de tratamiento con Lamotrigina y estos datos coincidieron con los hallados en el estudio ERELMO (22), donde las crisis tónico clónicas generalizadas fueron las de mayor presentación.

Al igual que en la literatura, en nuestro estudio se encontró que el 53% de los pacientes no presentó ninguna patología neurológica de base; es decir, que la causa más frecuente de epilepsia fue la idiopática.

Coincidiendo con otros trabajos, se encontró que los FAE más utilizados son el Ácido Valproico, Carbamazepina y Fenobarbital, encontrando solamente algunas diferencias en los porcentajes de uso y en el orden de presentación (20, 21).

El efecto indeseado con los medicamentos más referido por los pacientes, previo al uso de Lamotrigina, fue la somnolencia con el 31,3%. Esta se presentó en el 3,4% de los pacientes tras a la introducción de Lamotrigina, mostrando una disminución significativa. Otros efectos indeseados encontrados con los FAE utilizados fueron temblor 14%, alopecia 6,9% e intolerancia gástrica y reacción alérgica en 3,4%, de los cuales ninguno se presentó con el uso de Lamotrigina.

En el estudio ERELMO (22) el promedio de crisis epilépticas previas al uso de Lamotrigina como valor basal fue de 8,4, mientras que en el nuestro fue de 9,4. Posterior al inicio del fármaco, el estudio ERELMO (22) reporta una reducción en el número de crisis con un promedio de solo 1,4 crisis por mes a partir del segundo mes y en nuestro estudio el número de crisis disminuyeron a un promedio de 3,6 crisis por mes.

En conclusión, mostramos que el 97,3% de los pacientes presenta una disminución en el número de crisis, de manera que en el 85,2% de los casos la reducción es mayor al 50% y en el 14,8% menor al 50%. Esto concuerda y casi dobla la cifra del estudio doble ciego en epilepsia refractaria realizado en Australia por Beran et al. (23), donde se encontró que en el grupo de pacientes con crisis tónico clónico generalizadas hubo una reducción del 50% de las crisis en quienes utilizaron Lamotrigina como tratamiento antiepiléptico.

Hasta el momento hay muchos estudios que concuerdan en que la Lamotrigina es efectiva en la mayoría de las crisis epilépticas. En la última revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane (24) se encontraron solo dos estudios con suficiente metodología para afirmar la efectividad en el control de crisis generalizadas. Como en el ensayo de Biton et al. (25) sobre pacientes con epilepsia primaria

generalizada tónico clónica, el promedio de reducción de crisis fue de 81,9% para Lamotrigina y 43% para placebo y la reducción de más del 50% de crisis fue de 72% con Lamotrigina y 49% con placebo ($p = 0.014$). Otro estudio, realizado en forma de "open-label" (26), sugiere que el control de las crisis se logra con la combinación de Ácido Valproico y Lamotrigina más Benzodiazepina; sin embargo, la metodología, la escasa muestra y la pobre significancia estadística de sus resultados hace que esta sea una estrategia arriesgada ($p=0.79$), por lo tanto se deberá realizar mayor investigación en esta área. En cambio, encontramos en nuestro trabajo que, aunque la monoterapia puede ser efectiva (38%), es de anotar que la adición de Ácido Valproico encontró también una gran tasa de éxito (37%), pero éste debe ser tomado con precaución dado que este abordaje aumenta la probabilidad de efectos adversos a largo plazo (27). Sin embargo, en otro estudio realizado por estos mismos autores la combinación Lamotrigina con ácido valproico en la población pediátrica ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la epilepsia refractaria con una reducción en el 88,5 % de los pacientes de este estudio de las crisis con caídas súbitas o "Drop Attacks", con la introducción lenta de la Lamotrigina se minimizaron los efectos adversos a los dos años de seguimiento (28). En el metanálisis de tratamiento complementario con Lamotrigina para la epilepsia parcial resistente a fármacos realizado por Ramaratnam et al. (29), los autores concluyen que el tratamiento complementario con Lamotrigina es efectivo para reducir la frecuencia de las convulsiones en las personas con epilepsia parcial resistente a fármacos. Adicionalmente, se concluye que en combinación con otros fármacos anti-epilépticos (complementarios) puede disminuir el número de crisis. Incluso en pacientes con una patología asociada como el retardo mental se muestra una disminución en la frecuencia de crisis y mejoría desde el punto de vista comportamental con el uso de Lamotrigina como terapia adjunta (30).

En concordancia con lo expuesto por los autores mencionados en párrafos anteriores, se concluye que la Lamotrigina es un fármaco eficaz en el control de crisis en pacientes fármaco resistentes, ya que permite una reducción significativa en el número de crisis y una disminución importante en el número de fármacos que el paciente necesita consumir. Esto implica que haya menos efectos adversos, y permite una mayor adherencia al tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. SANDER JW, SHORVON SD. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996; 61(5):433-43.
2. HAUSER WA, ANNEGERS JF, KURLAND LT. The incidence of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 34:453-468, 1993.
3. COCKERELL OC, JOHNSON AL, SANDER JW, HART YM, SHORVON SD. Remission of epilepsy: results from the national general practice study of epilepsy. *Lancet* 1995; 346:140-4.
4. KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG AT, BRODIE MJ, HAUSER WA, MATHERN G, MOSHE´ SL, PERUCCA E, WIEBE S, FRENCH J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010.
5. DEVINSKY O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340: 1.565-1.570.
6. CARRIZOSA MOOG J, CORNEJO OCHOA W. ¿Qué es la epilepsia refractaria? *Latria* / vol 16/no.2 / junio / 2003. 163 – 168.
7. DUCHOWNY M. Identification of Surgical Candidates and Timing of Operation: An Overview. En: Elaine W, ed. *The Treatment of Epilepsy*, 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 967-975.
8. AICARDI J. General Aspects of Prognosis. En: Aicardi J, ed. *Epilepsy in Children*, 2ª ed. Philadelphia: Raven Press; 1993: 381-393.
9. GILMAN J, DUCHOWNY M, JAYAKAR P, RESNICK T. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994; 44: 1.341-1.343.
10. JAYAKAR P, DUCHOWNY M, RESNICK T, ALVAREZ L, GILMAN J, DEAN P. Preoperative evaluation of intractable epilepsy in childhood. *Int Pediatr* 1998; 13: 197-201.
11. MOSHE S. Intractable seizures in infancy and early childhood. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 5): S2-S7.
12. WILLIAM F; GIDAL, B. Lamotrigine. En Willie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Baltimore: Lippincot William Wilkins; 2001: 933 – 939.
13. BIALER M, JOHANNESSEN S, KUPFERBERG H, LEVY R, PERUCCA E, TOMSON T. Progress report on new anti-epileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Research* 2007; 73: 1 - 52.
14. AKMAN, I, HOLMES GL. The Effect Of Lamotrigin On The Eegs Of Children And Adolescents With Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4:420-423.
15. SCHLUMBERGER E, CHAVEZ F, PALACIOS L, REY E, PAJOT N, DULAC O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:359-67.
16. BOUNI S, GROSSO S, FOIS A. Lamotrigine treatment in childhood drug resistant epilepsy. *J. Child Neurol* 1998; 13:163-7.
17. SANDER JW, TREVISOL BP, HART YM, PATSALOS PN, SHORVON SD. The efficacy and long-term tolerability of lamotrigine in the treatment of severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 7:226-9.
18. MESSENHEIMER J, RAMSAY RE, WILLMORE LJ, LEROY RF, ZIELINSKI JJ, MATTSON R, ET AL. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35:113-21.
19. LOISEAU P, YUEN AW, DUCHE B, MAENAGER T, ARNE BM. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7:136-45.
20. MESSENHEIMER JA. Lamotrigine. *Epilepsia* 1995;36 (Suppl 2): S87-94.
21. MOELLER JJ, RAHEY SR, SADLER MR. Lamotrigine–valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 50(3):475–479, 2009.
22. MAURI-LLERDA JA, MORALES-MARTÍNEZ J, SALAS-PUIG FJ, VADILLO-OLMO D, CAMPOS MC, DÍAZ M, FERNÁNDEZ JM, PAZ-GONZÁLEZ O, VEGA-LÓPEZ. Estudio retrospectivo de la efectividad de la Lamotrigina en monoterapia para el tratamiento de crisis epilépticas. *Estudio ERELMO. REV NEUROL* 2008; 46 (4): 197-202.
23. BERAN RG, BERKOVIC SF, DUNAGAN FM, VAJDA FJ, DANTA G, BLACK AB, ET AL. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1329-23.
24. TIJA-LEONG E, LEONG K, MARSON AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.
25. BITON V, SACKELLARES JC, VUONG A, ET AL. Double-Blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65:1737 – 43.
26. MACHADO V, PALMINI A, ALMEIDA BASTOS F. Long-term control of epleptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine: A “proof of concept,” open label study. *Epilepsia*, 52 (7): 1303-1310, 2011.
27. THOME-SOUZA S, MORERIRA B, VALENTE K. Late Adverse Effects of the Coadministration of Valproate and Lamotrigine. *Pediatric Neurology* 47:47-50, 2012.
28. THOME-SOUZA S, VALENTE K. Valproate and Lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year. *Pediatric Neurology* 48 (6):436-42, 2013.
29. RAMARATNAM S, MARSON AG, BAKER GA. Tratamiento complementario con Lamotrigina para la epilepsia parcial resistente a fármacos. Producido por Update software. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
30. MCKEE JR, SUNDER TR, FINESMITH R, VUONG A, VARNER JA, BARRET PS. Lamotrigina as adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav.* 2003, Aug; 4 (4):386-394.