

Lamotrigina en epilepsias idiopáticas generalizadas

Lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy

Carlos E. Bolaños A., Adriana Sierra O., Hernando Marulanda F.,
Angélica M. Uscátegui D.

RESUMEN

Lamotrigina es una molécula relativamente reciente en el tratamiento de epilepsia. Este medicamento ha mostrado efectividad aceptable en crisis epilépticas de múltiples etiologías. Presentamos una revisión no sistemática con respecto a lamotrigina y epilepsias generalizadas, reportando un perfil de seguridad aceptable con eficacia en el control de crisis cuando es suministrado como monoterapia o como tratamiento adyuvante.

PALABRAS CLAVE: lamotrigina (LTG), valproato (VPA), epilepsia idiopática generalizada (EIG), fármacos antiepilépticos (FAE), electroencefalograma (EEG), síndrome de ovario poliquístico.

(Bolaños C.E, Sierra A., Marulanda H., Uscátegui A.M. Lamotrigina en epilepsias idiopáticas generalizadas. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:130?-136).

SUMMARY

Lamotrigine is a relatively new molecule in treatment of epilepsy. It has showed acceptable effectiveness controlling seizures from different etiologies. We performed a non-systematic review with respect to lamotrigine and its use in generalized epilepsy reporting good safety profile and seizure control when prescribed as mono therapy or as adjunctive treatment.

KEY WORDS: lamotrigine (LTG), Valproate (VPA), idiopathic generalized epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs), electroencephalogram (EEG), polycystic ovary syndrome.

(Bolaños C.E, Sierra A., Marulanda H., Uscátegui A.M. Lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Colomb* 2009;25:130-136).

INTRODUCCIÓN

La molécula de lamotrigina (LTG) está disponible en más de 130 países, y su uso se ha extendido a pacientes con epilepsia, trastornos afectivos bipolares, depresión y síndrome pospolio, en estudio desde 1970 pero con aprobación en los ochenta por la FDA (1, 2).

estructura diferente de otros fármacos antiepilépticos (FAE); por no ser un antagonista de NMDA previamente se consideró sin efecto sobre comportamiento, aunque su uso hoy en día es extendido en manejo de alteraciones del afecto (2) (Figura 1).

QUÍMICA

LTG es una medicación inhibidora de la dihidrofolato reductasa, molécula tipo feniltriazina, con una

MECANISMO DE ACCIÓN

LTG inhibe los canales de sodio voltaje-dependientes, estabilizando membranas neuronales y modulando la liberación presináptica de transmisores excitatorios de tipo glutamato y aspartato (1).

Recibido: 13/05/09. Revisado: 14/05/09. Aceptado: 26/05/09.

Carlos Ernesto Bolaños Almeida. Residente de cuarto año, Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. Adriana Sierra Ochoa. Estudiante de medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hernando Marulanda Fernandez. Estudiante de medicina, Universidad Nacional de Colombia. Angélica María Uscátegui Daccarett. Neuropediatra, Liga Central contra la Epilepsia, docente ocasional, Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. Línea de Profundización en Epilepsia, Liga Central contra la Epilepsia, Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: cebolanos@gmail.com carlosernestobolanos@hotmail.com



También ha sido propuesto un medio de acción por bloqueo de canales de calcio (3) a través de:

- Bloqueo de la conducción de canales de sodio voltaje - dependientes.
- Inhibición de dosis dependiente de la activación de canales de alto voltaje de Ca^{++} , específicamente en la región presináptica de canales tipo N.
- Inhibe liberación de aminoácidos excitatorios en isquemia.
- Modula corriente de K^+ .
- Inhibe la liberación de óxido nítrico y la reentrada de serotonina (1).

FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES

LTG es completamente absorbida por vía gastrointestinal, su biodisponibilidad es de 97,6% y tiene una cinética lineal con un tiempo máximo de 1 a 3 horas. Los fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos disminuyen la concentración sérica de lamotrigina, mientras que el ácido valproico, por ser un inhibidor, incrementa dichos niveles de 2 a 5 veces (3). Es conjugado en el hígado con el ácido glucurónico y excretado en esa forma de manera amplia. Tiene una vida media de 25 horas sin otros medicamentos concomitantes; en presencia de sustancias inductoras enzimáticas como carbamazepina (CBZ) o fenitoína (FNT), se disminuye hasta 12 horas y se extiende hasta 70 horas con inhibidores enzimáticos, como el ácido valproico (VPA), por competencia de la glucuronidación. En niños la vida media es cercana a 10 horas en asocio con CBZ y de 44 a 94 horas con VPA (4).

LTG afecta los niveles de anticonceptivos orales, disminuyendo su concentración hasta en un 20%, y puede incrementar los niveles de FSH y LH sin tener evidencia de ovulación (3). De manera similar, los anticonceptivos orales pueden disminuir a su vez la concentración de lamotrigina hasta en un 50% este efecto es causado por estimulación de la UDP - glucuroniltransferasa tipo 1A4 (UGT1A4) por los esteroides, en especial por el uso de etinil estradiol y no por progestágenos (3).

ABSORCIÓN

- Biodisponibilidad del 98%
- Absorción lineal
- Concentración pico plasmática en 2–4 horas
- Los alimentos no alteran la absorción
- Por vía rectal se obtiene un 50% de concentración plasmática frente a los valores por vía oral.
- Su enlace es de 56% con proteínas plasmáticas (2)

DISTRIBUCIÓN

- Tiene un volumen de distribución de 0,9–1,2 lt/kg
- Cruza placenta y se encuentran trazas en leche materna

METABOLISMO

- Enteramente hepático a través de la (UDP - UG 1 a 4).
- Se encuentran glucurónidos inactivos en un 90% en orina.
- Vida media de 24–29 horas.
- Aumenta su vida media a 48–60 horas si se usa concomitantemente VPA.
- Disminuye su vida media a 15 horas con el uso de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o primidona.
- Depuración oral 0,35–0,59 ml/kg/min.
- Tiene fenómeno de autoinducción (2).

- Si el paciente presenta insuficiencia hepática deben disminuirse las dosis así:
 - *Child-pugg B*, disminuir en un 50%
 - *Child-pugg C*, disminuir en un 75%
- Fármaco clase c en embarazo
- Se remueve el 17% de la concentración plasmática en pacientes con hemodiálisis y su vida media se acorta hasta 13 horas.
- La insuficiencia renal crónica no altera la depuración (1).

INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS

- La carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, son inductores de la uroglucuronidil transferasa (UGT), por lo tanto disminuyen la concentración plasmática de la lamotrigina.
- El ácido valproico es un inhibidor de la UGT y por lo tanto aumenta la concentración plasmática de la lamotrigina.
- El acetaminofén se elimina por la vía UGT y entonces incrementa la depuración.
- El felbamato, el topiramato y la sertralina afectan levemente la disponibilidad plasmática de la lamotrigina.
- Reduce en un 25% la concentración de ácido valproico (1).

ESTUDIOS DE EFICACIA EN CONTROL DE CRISIS

La lamotrigina es efectiva en la mayoría de las crisis epilépticas. En un ensayo de Biton et al., de pacientes con epilepsia primaria generalizada tónico-clónica, el promedio de reducción de crisis fue de 81,9% para LTG y 43% para placebo ($p = 0.006$) y la reducción de más del 50% de crisis fue de 72% con LTG y 49% con placebo ($p = 0.014$) (3). Se ha demostrado su eficacia en ausencias y en control de descargas epileptiformes en EEG, pero su actividad antiausencias fue más lenta comparada con valproico por su velocidad de ascenso hasta una dosis terapéutica. Un metaanálisis por Gamble et al., comparativo de carbamazepina y lamotrigina

en 1.384 pacientes, demostró un menor tiempo de suspensión de tratamiento con lamotrigina (3).

En otro estudio, de Farell et al., se demostró un control de crisis en pacientes con epilepsia primaria generalizada en manejo con lamotrigina, como medicación adicional en las crisis mioclónicas, encontrando reducción mayor a un 50% de crisis en 13%, menor de 50% en 43%, y libre de crisis en 17,3%, con empeoramiento de ellas en un 26%, en una población de 23 pacientes (5).

Se evidenciaron similares hallazgos en un estudio de seguimiento en 119 niños con lamotrigina en Francia, con un control de crisis mayor al 50% en un 46%, y se verificó que no existían cambios sustanciales a nivel cognitivo y comportamental, lo cual hace que esta molécula conserve un buen perfil de seguridad (6).

Al final del estudio de Morris et al., solo 30 personas terminaron el tratamiento completo, de estos el 67% había presentado leve, moderada o marcada mejoría (7). El 23% no obtuvo ningún cambio significativo, el 10% denotaba algún tipo de deterioro de su enfermedad, basados en los siguientes datos y parámetros (Tabla 1).

Desde mediados de los ochenta la lamotrigina se ha usado en ensayos clínicos, inicialmente en epilepsia parcial en adultos y posteriormente en crisis primarias, como las mioclonías en niños, resultan de utilidad en algunos tipos de epilepsia mioclónica progresiva, como la ceroidolipofuscinosis infantil tardía en asocio con etosuximida, esa combinación es efectiva en ausencias mioclónicas y aparentemente útil como FAE de segunda línea en epilepsia astato mioclónica. En epilepsia mioclónica benigna infantil y epilepsia mioclónica juvenil los reportes son poco concluyentes, encontrando un empeoramiento del 75% en epilepsia severa mioclónica infantil (8, 9).

Su uso en epilepsia de ausencias infantiles ha sido claramente definido, como en el estudio de Coppola et al., donde encontraron un control total de crisis en 55,5%, un control de más de 75% de crisis en 20%, y mayor a 50% en 25% de 20 pacientes diagnosticados de novo, con un índice de eventos adversos de 15% que fueron transitorios y leves 15. Además, en el mismo estudio se evaluó la disminución en un 50% de las descargas punta onda durante 24 horas (video EEG) comparadas con el tiempo previo al

TABLA 1. EFECTOS DE LA LAMOTRIGINA EN PACIENTES CON EPILEPSIA.

Parámetro	Mejoría	No obtuvo cambios	Deterioro
Función Intelectual	50%	43%	10%
Función motora	47%	53%	3%
Función social	43%	37%	3%
Duración de crisis	37%	53%	10%
Frecuencia de las crisis	46%	40%	13,4%
Intensidad de las crisis	43%	50%	76%
Tomado de (5) G.L. Morris et al., <i>Epilepsy & Behavior</i> 2004;5: 509–512.			

tratamiento con lamotrigina tanto en los pacientes totalmente controlados como en los que persistían con crisis (10) (Tabla 2).

Steinhoff et al., encontraron una eficacia en control de crisis de 60,6% en epilepsia generalizada, pero en cuanto al subgrupo de mioclónica juvenil se evidenció apenas un control de 30% para lamotrigina y de 75% para valproico, aunque la población de estudio no fue tan amplia (14 pacientes); de otro lado, en aquellos que no sufrían de crisis mioclónicas el control fue de 73,9% para lamotrigina frente a 84,6% para valproico (11).

Se estudió el control de crisis a largo plazo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria (155 pacientes entre 2 a 19 años), con seguimiento a cuatro años con respuesta mantenida y positiva, encontrando que el 73% permaneció sin crisis hacia la semana 144, además de tener buena tolerancia durante la terapia a largo plazo, con escasos y leves efectos adversos, sin suspensión de tratamiento y sin alteración en el crecimiento en ningún paciente (12).

Desde el punto de vista de las mioclonías debemos considerar aún difícil el realizar una propuesta

de tratamiento 100% efectivo, por cuanto se debe evaluar de manera más clara el origen de estas crisis e inclusive descartar otros procesos progresivos, degenerativos o no epilépticos, desde esa instancia será más asequible poder definir si el tratamiento con LTG es o no efectivo; por ahora podemos continuar con los señalamientos de la Asociación Americana de Neurología (AAN) e individualizar el tratamiento de acuerdo a cada paciente, considerando al valproico útil en casi todos los tipos de mioclonía, la etosuximida aparece de utilidad en asocio con VPA particularmente en ausencias mioclónicas, mientras que la LTG puede usarse en epilepsia mioclónica juvenil en monoterapia y como adjunto en Doose, mioclonía palpebral con ausencias y en conjunto con zonisamida tempranamente en epilepsias mioclónicas progresivas (9).

En el estudio de Barron et al., se encontró una eficacia en control de crisis de 44% para epilepsia focal y de 36% para epilepsia generalizada, además un buen control para epilepsia rolándica benigna y epilepsia mioclónica juvenil pero la muestra usada no fue significativa (13).

TABLA 2. DOSIFICACIÓN DE LA LAMOTRIGINA EN NIÑOS.

Dosis inicial (mg/kg/día)	Incremento	Dosis mantenimiento (mg/kg/día)	Dosis máxima (mg/kg/día)	Observaciones
Con VPA 0,15 Con inductor 0,06 1ª y 2ª semanas	Con VPA 0,3 Con inductor 1,2 Aumentar cada semana posterior a 4ª 1 ó 2 tomas/día	Con VPA 1 – 5 Con inductor 5 - 15	6 15	Descontinuar a la aparición de RASH o realizar desensibilización progresiva. No recomendado en < 2 años

EFFECTOS SOBRE LAS DESCARGAS EN EL EEG

En cuanto a los efectos sobre el EEG, la lamotrigina presentó positividad en los resultados electroencefalográficos de los pacientes, revelando una disminución del 50% en la frecuencia de los ataques en un 26% de los pacientes, reducción de menos de 50% en 13,2% de estos, y en el 22% de ellos, eliminación completa de los ataques. Tales cambios en el EEG fueron paralelas a las mejoras en la frecuencia de los ataques clínicos.

En otro estudio, realizado por Akman et al. con 53 pacientes (32 mujeres y 21 hombres) en quienes se diagnosticaron diversos tipos de epilepsia, la mayoría farmacoresistentes y que tomaron LTG por lo menos durante dos años entre 1997 y 2000, se evidenció además la disminución de la frecuencia de las descargas epileptiformes interictales y los patrones ictales electroencefalográficos (14). Se dieron pruebas de la eficacia de la LTG en epilepsia de la infancia y se confirmó su papel en la disminución de la actividad epileptiforme en el EEG incluso en casos intratables en niños y adolescentes. Su actividad en la disminución de descargas ictales e interictales también se puede ver si es adicionada a la terapia con otros FAE (14).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA LAMOTRIGINA Y TOLERANCIA

Los resultados de los estudios sobre los efectos de LTG sobre las concentraciones plasmáticas de vitamina B-12 y homocisteína y de las concentraciones en plasma y en glóbulos rojos de folato fueron alentadores, al mostrar que no tiene efectos significativos en ninguno de estos índices sanguíneos ni en el metabolismo de la homocisteína, como sí lo tuvo el valproato (VPA), el cual resultó en la elevación de un 57% de los niveles de vitamina B-12, con la consecuente disminución de un 27% de los niveles plasmáticos totales de homocisteína (tHcy: niveles plasmáticos de homocisteína total, por sus siglas en inglés), aunque parece no haber tenido efectos sobre el folato. Otros medicamentos, como el fenobarbital y la fenitoína también pueden modificar las concentraciones de estos componentes pero de manera inversa, produciendo una elevación de de la tHcy, factor que ha sido asociado con daño endotelial que puede llevar a aterosclerosis y se

asocia también como factor de riesgo independiente para ataques cardiovasculares y cerebrovasculares (ACV), además de aumento en daño cognitivo y de resultados adversos en el embarazo como defectos del cierre del tubo neural, aunque su mecanismo de asociación no está claro (15).

En el registro alemán de efectos adversos en piel (Steven Jonson y necrosis epidérmica tóxica) se encontró un riesgo estimado de 1 a 10 por 10.000 en usuarios nuevos de CBZ, LTG, fenobarbital y fenitoína; cerca del 90% ocurrían en los primeros 63 días de tratamiento (3).

Steinhoff et al. encontraron una tasa de eventos adversos de 12% en epilepsia generalizada en tratamiento con lamotrigina en monoterapia, determinado por *rash* en primer lugar, con 12,1%, fatiga 9,1%, prurito 9,1%, vértigo 9,1%, nerviosismo 6,1% y alopecia 6,1%; de este grupo apenas existieron 2 casos de suspensión de medicación por efecto secundario en piel de tipo moderado a severo (11). Farrell et al. hallaron una frecuencia de efectos adversos en 56 pacientes con lamotrigina y epilepsia generalizada primaria de 12,5% para incremento de crisis y de 8,9% para *rash* (5).

Se han reportado otros efectos adversos como nefritis intersticial, cefalea y síndrome hemofagocítico, y evidenciado menores efectos adversos con LTG en nivel cognitivo y en neurodesarrollo frente a topiramato (3).

La tasa de malformaciones se incrementa con las dosis de LTG elevadas, observando un RR de 24 con 95% CI (10 – 57) en un estudio de Holmes et al. para paladar hendido, comparado con la población general (3).

Las mujeres con epilepsia, en especial las que no toman anticonceptivos, están más predispuestas a tener ovario poliquístico que las que no sufren de esa enfermedad. Si están tomando ácido valproico y no usan anticonceptivos orales tienen mayor predisposición para padecer de este síndrome; ese riesgo no se presenta en aquellas que usan lamotrigina o carbamazepina ($p = 0.003$), y se demostró en otro estudio que el uso de los anticonceptivos orales protegía del síndrome de ovario poliquístico a aquellas mujeres que usaban ácido valproico como su anticonvulsivante; se discute la fisiopatología de esta asociación y se cree que el VPA incrementa la

resistencia a la insulina, la cual es un factor de riesgo en ovario poliquístico, por lo cual algunos autores recomiendan el cambio a lamotrigina o levetiracetam en mujeres que deseen embarazarse (16).

Por otra parte, aunque se observó disminución en las descargas epileptiformes ictales e interictales, no se conoce la relación temporal entre la eficacia de la LTG sobre el EEG y el intervalo de tiempo después de la introducción de esta para evaluar el tratamiento adecuado a seguir en cada caso. Se presentó también en un pequeño grupo (4%) de los pacientes estudiados en la investigación de Akman et al., nombrada en párrafos anteriores, un aumento en la frecuencia de estos ataques (14) (Tablas 3 y 4).

NIVELES DE EVIDENCIA

Se ha evaluado el uso por niveles de evidencia en las guías de tratamiento para epilepsia refractaria y diagnosticada de novo, de la Asociación Americana de Neurología (AAN), encontrando:

LAMOTRIGINA

NIVEL A

- Apropia para terapia adicional en pacientes con epilepsia refractaria.
- Puede usarse como terapia adicional en niños con crisis parciales refractarias.
- Puede usarse para tratamiento de *drop attack* asociado con síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños.

NIVEL B

- Puede usarse como monoterapia en pacientes con epilepsia parcial refractaria.

NIVEL U

- No hay evidencia suficiente para recomendar lamotrigina en tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias en adultos y niños.

En epilepsia de novo:

NIVEL A

- Los pacientes diagnosticados con epilepsia de

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS DE LA LAMOTRIGINA.

Efectos adversos	No. de pacientes (%)
Salpullido	5 (6)
Gritos	4 (5)
Ataxia	3 (4)
Vértigo	2 (2)
Cambios emocionales	2 (2)
Dolor de cabeza	1 (1)
Náuseas	1 (1)
Insomnio	1 (1)
Problemas de la conducta	1 (1)
Pérdida del apetito	1 (1)
Irritabilidad	1 (1)
Temblor	1 (1)

Tomado de Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in Children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-163

TABLA 4. EFECTOS BENÉFICOS DEL USO DE LAMOTRIGINA.

Reportaron mejoría	No. de pacientes (%)
Conducta en general	5 (6)
Nivel de alerta	5 (6)
Desempeño académico	3 (4)
Forma de expresarse	2 (2)
Humor	2 (2)
Organización	2 (2)
Apetito	1 (1)
Atención	1 (1)

Tomado de Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in Children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-163

novo que requieren tratamiento pueden ser iniciados con anticonvulsivantes nuevos (lamotrigina, gabapentin, oxcarbazepina y topiramato), la elección depende del paciente y sus características.

La lamotrigina es equivalente en eficacia a la carbamazepina y la fenitoína, y es superior en tolerabilidad frente a carbamazepina en adultos jóvenes y ancianos (17, 18).

NIVEL B

- La lamotrigina puede ser usada como opción

para niños con crisis de ausencias diagnósticas de novo.

Estas guías se refieren también a la necesidad de evaluaciones complementarias para desarrollar ensayos en epilepsia generalizada primaria y mioclónica juvenil, con fármacos nuevos, los cuales hasta el 2004 estaban en proceso, sin que hasta hoy exista evidencia clara de su escogencia en síndromes epilépticos primarios, como elección inicial (17, 18).

CONCLUSIONES

La LTG puede usarse en:

- Epilepsia mioclónica progresiva sola o en conjunto con etosuximida.
- Epilepsia de ausencias o ausencias mioclónicas sola o en asocio con etosuximida o valproico.
- Epilepsia astatica mioclónica (síndrome de Dravet) en segunda línea de elección de tratamiento.
- Epilepsia mioclónica benigna infantil y epilepsia mioclónica juvenil como segunda línea de tratamiento, individualizando el caso (género, control de crisis, sobrepeso, etc.).

EVITAR SU USO EN:

- Epilepsia severa mioclónica infantil (síndrome de Dravet).
- Eventos alérgicos previos con otros FAE (fármacos antiepilépticos).

REFERENCIAS

1. **William, F; Gidal, B.** Lamotrigine. En Willie E, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Baltimore: Lippincot William Wilkins; 2001: 933 – 939.
2. **McNamara J.** Fármacos eficaces en epilepsia. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff P et al, eds. *Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México, D, F: McGraw Hill interamericana; 2003: 491 – 520.
3. **Bialer M, Johannessen S, Kupferberg H, Levy R, Perucca E, Tomson T.** Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Research* 2007; 73: 1 - 52.

4. **Dreifuss F.** Lamotrigine in Childhood Epilepsies. *Seminars in Pediatric Neurology*, 1997; 4: 19-23.

5. **Farrell K, Connolly M, Munn R, et al.** Prospective, Open-label, Add-on Study of Lamotrigine in 56 Children With Intractable Generalized Epilepsy. *Pediatr neurol* 1997; 16: 201 -205.

6. **Brodbeck V, Jansen V, Fietzek U, Muehe C, Weber G, Heinen F.** Long-Term Profile Of Lamotrigine In 119 Children With Epilepsy. *European Journal Of Paediatric Neurology* 2006; 10: 135 – 141.

7. **Morris G, Hammer A, Kustra R, Messenheimer J.** Lamotrigine for Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy Following Prior Treatment with Valproate: Results of an Open-label Study. *Epilepsy & Behavior*, 2004; 5: 509–512.

8. **Dulac O, Plouin P, Shewmon A,** Contributors to the Royaumont Workshop. Myoclonus and Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Research*, 1998; 30: 91–106.

9. **Wallace S.** Myoclonus and Epilepsy in Childhood: A review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Research*, 1998; 29; 147–154.

10. **Coppola G, Licciardi F, Sciscio N, Russo F, Carotenuto M, Pascotto A.** Lamotrigine As First-Line Drug In Childhood Absence Epilepsy: A Clinical And Neurophysiological Study. *Brain & Development*, 2004; 26: 26–29.

11. **Steinhoff B, Ueberall M.A, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L.** The LAM-SAFE Study: Lamotrigine Versus Carbamazepine Or Valproic Acid In Newly Diagnosed Focal And Generalised Epilepsies In Adolescents And Adults. *Seizure*, 2005; 14: 597- 605.

12. **Besag F.M, Dulac O, Alving J y Mullens E.** Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 51-56.

13. **Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML.** Lamotrigine Monotherapy in Children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-163.

14. **Akman, I, Holmes GL.** The Effect Of Lamotrigine On The Eggs Of Children And Adolescents With Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2003; 4:420-423.

15. **Guidal BE, Tamura T., Hammer A., Vuong A.** Blood Homocysteine, Folate And Vitamin B-12 Concentrations In Patients With Epilepsy Receiving Lamotrigine Or Sodium Valproate For Initial Monotherapy. *Epilepsy Research* 2005; 64: 161-166

16. **Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L y Rolfe T.** A Study Of Anticonvulsant Medication On Ovarian Function In A Group Of Women With Epilepsy Who Have Only Ever Taken One Anticonvulsant Compared With A Group Of Women Without Epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 323–329

17. **French J.A, Kanner A.M, Bautista J, et al,** Efficacy And Tolerability Of The New Antiepileptic Drugs II: Treatment Of Refractory Epilepsy: Report Of The Therapeutics And Technology Assessment Subcommittee And Quality Standards Subcommittee Of The American Academy Of Neurology And The American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–1273

18. **French J.A, Kanner A.M, Bautista J, et al.** Efficacy And Tolerability Of The New Antiepileptic Drugs I: Treatment Of New Onset Epilepsy: Report Of The Therapeutics And Technology Assessment Subcommittee And Quality Standards Subcommittee Of The American Academy Of Neurology And The American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260