



Alerta farmacovigilancia.

Riesgo de alteraciones en la frecuencia cardíaca con el uso de lamotrigina en pacientes con cardiopatías.

Dr. Javier Jara, Dr. Federico Garafoni. Dra. Florencia Galarraga

En el mes de marzo la *Food and Drug Administration (FDA)* realiza un comunicado sobre el posible aumento del riesgo de sufrir arritmias en pacientes en tratamiento con lamotrigina por convulsiones o enfermedades psiquiátricas.

Lamotrigina (código ATC: N03AX09) es un antiepiléptico derivado de feniltriazina que se desarrolló como agente antifolato. Según ficha técnica de la *Food and Drug Administration (FDA)* es utilizada como tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 2 años en convulsiones focales, tonicoclónicas generalizadas y en convulsiones generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut; en monoterapia en convulsiones de inicio de focal así como para el del trastorno bipolar Tipo I (1).

Lamotrigina es un antagonista de los canales de Na^{2+} de tipo uso y voltaje dependiente, esto produce un retraso en la activación de los canales de Na^{2+} recombinantes, que al actuar en neuronas glutamatérgicas inhibe la liberación de glutamato. También actúa a través de la inhibición de los canales presinápticos de calcio de tipo N y P/Q reduciendo también de esta forma la liberación de neurotransmisores excitatorios (2).

La FDA y la EMA aprobaron el uso de lamotrigina para el tratamiento en monoterapia de crisis parciales y crisis generalizadas o de manera complementaria y para las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.

En Uruguay lamotrigina se encuentra dentro del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento de crisis parciales y generalizadas y para el tratamiento del trastorno bipolar (3).

Su absorción es rápida y completa a nivel gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta 98%) con un pico plasmático a las 2.5 horas. Se metaboliza por glucuronidación hepática, potencial fuente de interacciones por ejemplo con otros antiepilépticos como valproato. Presenta una unión a proteínas plasmáticas de 55%. Se elimina por vía renal con una vida media de 33 horas (intervalo variable entre 14 y 103 horas). (1) (2).

En cuanto al perfil de los efectos adversos descritos en ficha técnica se destacan como frecuentes las erupciones cutáneas, somnolencia, mareo, temblor, insomnio, agitación,

agresividad, irritabilidad. Las reacciones cutáneas incluyen reacciones de hipersensibilidad y alteraciones cutáneas graves como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson. Estas suelen producirse en las primeras 8 semanas de iniciado el tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos que involucran al sistema cardiovascular, la ficha técnica advierte que se han notificado alteraciones electrocardiográficas como alteraciones del segmento ST, onda T y de un patrón típico del síndrome de Brugada.

En casos de sobredosis por ingesta aguda se ha observado la aparición de síntomas como el nistagmo, ataxia, alteración de la concentración, crisis de gran mal y coma; también se ha podido observar el ensanchamiento de QRS (1).

Lamotrigina ha presentado varias alertas emitidas por la FDA que se resumen en la siguiente línea del tiempo (4)(5)(6)(7).



Esta nueva alerta de la FDA surge tras la revisión del uso de lamotrigina para las indicaciones aprobadas (resultados finales aún no publicados) que evidencia un mayor riesgo de sufrir arritmias en aquellos pacientes que presentan previamente afecciones cardíacas. Como se describió anteriormente, ha demostrado modular diferentes canales iónicos (sodio, corrientes de calcio y potasio) y particularmente inhibe la corriente rectificadora de potasio, que es crucial para la repolarización cardíaca.

También inhibe canales de calcio dependientes del voltaje, que contribuyen al control autónomo cardíaco y a la propagación del ritmo intrínseco, lo que explica otro potencial mecanismo arritmogénico.

Se realizó una búsqueda en Pubmed con los términos MESH “lamotrigina” AND “arrhythmia” colocando el filtro de los últimos 10 años obteniéndose un total de 40 resultados de los cuales se seleccionaron dos artículos debido a que hay pocas publicaciones en relación a la alerta y las publicaciones que hay no aportan a la misma.

Un estudio en ratones, evaluó el potencial arritmogénico de lamotrigina, al inducir un estado epileptiforme con ácido kaínico (análogo no degradable del glutamato), el cual media excitotoxicidad por agonismo directo sobre los receptores de kainato. Una vez expuestos a los ratones por 5 días con este ácido, se les administró lamotrigina 30 mg en los días 11 y 12. Con este estudio se pudo observar un aumento significativo del intervalo R-R en relación con los ratones de control; la misma no modifica la frecuencia cardiaca (4).

En un centro de toxicología se realizó un estudio retrospectivo del registro de casos de intoxicación por lamotrigina entre el periodo de 2003 a 2012. Se incluyeron aquellos pacientes que presentaran en su historia clínica el uso de lamotrigina o toxicidad potencial establecida por la dosis ingerida de la misma; establecida en base a la ingestión del fármaco. Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales presentaron concomitantemente fármacos de gran importancia o la dosificación de lamotrigina era indetectable. Se identificaron un total de 57 pacientes de los cuales 3 eran pacientes pediátricos y 9 presentaron solo toxicidad por lamotrigina. En cuanto a los pacientes en edad pediátrica la frecuencia cardiaca, respiratoria y la temperatura se encontraban dentro de los rangos adecuados para la edad, solo a 1 paciente se le realizó un ECG que no mostró alteraciones. En cambio en los pacientes adultos se observó en 2 ECG un QRS prolongado de los cuales solo 1 presentó un patrón de bloqueo de canales de sodio; en otros 4 pacientes se observó un QT prolongado. Como resultado la toxicidad en adultos se asoció tanto de manera neurológica y/o cardiotoxicidad siendo probable que estos efectos sean producto del bloqueo de los canales de sodio (5).

En la base VigiAccess se encuentran al 23 de julio, un total de 61456 notificaciones de eventos adversos relacionado a lamotrigina; de los cuales 1705 corresponden a trastornos cardiacos siendo los más notificados taquicardia, paro cardiaco y parada cardiorrespiratoria; hay que tener presente esta base de datos no presenta grado de relación de imputabilidad de las notificaciones que almacena.

A modo de resumen, la FDA propone que el personal de salud evalúe los beneficios del uso de lamotrigina y que la indique siempre que estos superen los riesgos al momento de la prescripción, y evitar el uso concomitante de medicamentos antagonistas de los canales de Na⁺.

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica la información que podemos ofrecer a partir de esta alerta es que se está frente a un efecto adverso poco conocido del que actualmente se dispone de algo más de evidencia, que se debe caracterizar con mayor precisión. Se recomienda que en aquellos pacientes que presenten cardiopatía estructural o funcional se limite su uso, siempre valorando el factor beneficio-riesgo para el paciente, y en caso de utilizarla, extremar la monitorización de eventos cardiovasculares.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Bibliografía:

- 1- Ficha Técnica Lamotrigina. Lamictal, consultada marzo 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020241s059.020764s052.022251s023lbl.pdf
- 2- LA. Armijo y J.L Herranz. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes, Farmacología Humana. 6ta edición. Barcelona, España. Elsevier 2014; pag 476-501
- 3- Formulario Terapeutico de Medicamentos, Ministerio de Salud Publica Uruguay. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
- 3- Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf y Karen S. Wilcox. Farmacoterapia de la epilepsia. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13era edición. Ciudad de Mexico, Mexico. Mc Griaw Hill 2019; pag 303- 326
- 4- Information for Healthcare Professionals: Lamotrigine (marketed as Lamictal). *Food and Drug Administration (FDA)* 09/2006. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113112706/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126225.htm>
- 5- Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs. *Food and Drug Administration (FDA)* 05/2009. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111012351/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm>
- 6- FDA Drug Safety Communication: Aseptic meningitis associated with use of Lamictal. *Food and Drug Administration (FDA)* 12/2010. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-aseptic-meningitis-associated-use-lamictal-lamotrigine>
- 7- FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine. *Food and Drug Administration (FDA)* 04/2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-serious-immune-system-reaction-seizure-and-mental-health>
- 4- Dibué, M., Kamp, MA, Neumaier, F., Steiger, H.-J., Hänggi, D., Hescheler, J. y Schneider, T. (2014). *Fenómenos cardíacos durante la epilepsia inducida por ácido kaínico y la terapia*

antiepiléptica con lamotrigina. Investigación sobre la epilepsia, 108 (4), 666–674. doi: 10.1016 / j.eplepsyres.2014.02.010. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121114000631?via%3Dihub>

5-Moore, PW, Donovan, JW, Burkhart, KK y Haggerty, D. (2013). *Una serie de casos de pacientes con toxicidad por lamotrigina en un centro de 2003 a 2012. Toxicología clínica, 51 (7), 545–549. doi: 10.3109 / 15563650.2013.818685. Diponible en:*
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869656/>