

MONITORIZACIÓN DE LAMOTRIGINA EN NIÑOS

Therapeutic Drug Monitoring of Lamotrigine in Pediatric Patients

Elena DÍAZ; M.^a Dolores SANTOS

Facultad de Farmacia. Campus Miguel de Unamuno. Calle Lic. Méndez Nieto, s/n. 37007 Salamanca

Correo-e: sbuelga@usal.es

RESUMEN: En este trabajo se evalúan las variabilidades farmacocinéticas inter- e intraindividuales de la lamotrigina en un grupo de población de pacientes epilépticos de edades comprendidas entre 1 y 18 años. Para ello, se hace uso de datos de concentración del fármaco procedentes de la monitorización terapéutica. Se desarrolla un modelo farmacocinético poblacional con el fin de mejorar los resultados clínicos en los pacientes, aumentando la eficacia del tratamiento y disminuyendo la incidencia de efectos adversos. Este modelo permite calcular parámetros farmacocinéticos para distintos grupos de edad y situaciones de comedición y establecer una serie de pautas de dosificación «a priori». Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el uso de pautas de dosificación generalizadas en este grupo de pacientes presenta riesgos de infra- o sobredosificación, poniendo de manifiesto la importancia de controlar las concentraciones del fármaco en este grupo de pacientes.

Palabras clave: lamotrigina; epilepsia; farmacocinética poblacional; pediátricos.

ABSTRACT: This study evaluates the intra- and interindividual pharmacokinetic profile variability of lamotrigine in a group of epileptic patients aged 1-18 years. For this purpose, drug concentration data from

therapeutic drug monitoring was used and thus, a population pharmacokinetic model was developed with the aim of achieving a better clinical outcome in the patients, increasing efficacy and minimizing adverse effects. This model allowed for the determination of pharmacokinetics parameters for different age groups and co-medication regimens, establishing a series of «a priori» dosage guidelines. However, results bring light to the fact that the use of generalized dosage patterns carries a risk of over- or underdosage. It can therefore be concluded that it is paramount to monitor lamotrigine blood concentration within this age group.

Keywords: lamotrigine; epilepsy; population pharmacokinetics; pediatric.

1. INTRODUCCIÓN

La lamotrigina (LTG) es un fármaco antiepiléptico (FAE) de tercera generación. La instauración del tratamiento debe ser progresiva, ya que durante las 8 primeras semanas pueden producirse exantemas, en ocasiones muy severos (síndrome de Stevens-Johnson). La administración de dosis iniciales altas de LTG y su uso concomitante con ácido valproico (VLP) aumentan el riesgo de erupción cutánea, especialmente en niños (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020; Castaño *et al.*, 2005; Herranz, 2002).

La PK de los FAE se ve significativamente influenciada por la edad. Los niños presentan semividas de eliminación más cortas y Vd y CL más elevados que los observados en adultos. Por ello pueden requerir dosis 2-3 veces superiores a las necesarias en aquellos. Los valores de CL disminuyen gradualmente durante la adolescencia hasta aproximarse a los valores de los adultos, pero esta disminución presenta una elevada variabilidad interindividual. El intervalo de concentraciones terapéuticas aceptado para este fármaco está comprendido entre 3,00 mg/L y 14,0 mg/L (Aldaz *et al.*, 2011; Battino *et al.*, 2001; García y Santos, 2019).

El conocimiento de las propiedades PK de los FAE en general, y de la LTG en particular, es fundamental para optimizar el tratamiento de la epilepsia. La monitorización terapéutica de fármacos (TDM)¹, basada en la medida de las concentraciones de fármaco en un tiempo determinado en una matriz biológica, y su relación con la concentración en el sitio de acción, tienen como objetivo principal la optimización del tratamiento farmacológico utilizando los datos correspondientes de concentración junto con criterios PK y PD (farmacodinámicos) (Domínguez-Gil y Fernández de Gatta, 2019; Patsalos *et al.*, 2008).

1. Por sus siglas en inglés, *Therapeutic Drug Monitoring*.

La LTG, dadas sus características (uso en tratamientos profilácticos, estrecho margen terapéutico, gran variabilidad interindividual y severidad de los posibles efectos adversos) es un claro ejemplo de fármaco que requiere ser monitorizado para mejorar la atención al paciente, optimizando el resultado clínico mediante la individualización de las dosis, especialmente en poblaciones que presentan características fisiopatológicas y/o de tratamiento particulares (Escobar, 2016; Patsalos *et al.*, 2008). Entre ellas está la población pediátrica, con diferencias fisiológicas y de desarrollo que modifican la disposición de los fármacos respecto a la población adulta. Y que es, además, una población heterogénea y cambiante debido al crecimiento, por lo que las necesidades de dosificación difieren no solo con los adultos, sino también entre niños de distinta edad².

El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) que permita caracterizar las variables con influencia sobre el perfil cinético de LTG en pacientes pediátricos epilépticos en tratamiento con este fármaco, con el fin de ayudar en la individualización posológica.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. *Recogida de datos*

Los datos de concentraciones de LTG utilizados en este estudio fueron recogidos de los archivos de monitorización disponibles en la sección de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Salamanca, durante el periodo comprendido entre 2017 y 2019³.

2.2. *Selección de pacientes*

La Tabla 1 resume las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

2. La población pediátrica suele subdividirse en cinco grupos: recién nacido (neonatos-4.^a semana), lactante (1 mes-2 años), preescolar (2-6 años), escolar (6-12 años) y adolescente (12-18 años).

3. También se empleó el programa Jimena 4 (Historia clínica informatizada) enlazado con la WebLab del laboratorio de Análisis Clínicos, para el acceso a las analíticas de los pacientes.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	N	Porcentaje
Pacientes (N)	44,0	100
Concentraciones (n)	120	100
Sexo (H/M)	23,0/21,0	52,3/47,7
Monoterapia con LTG*	38,0	31,6
Asociación con IND**	32,0	26,7
Asociación con VLP	40,0	33,3
Asociación con OT	36,0	30,0
FH alterada	12,0	10,0
FR alterada	45,0	37,5
Variable	Media/Mediana	Rango
Edad (años)	11,5/12,0	1,00-18,0
Peso (kg)	39,8/33,5	11,2-106
Talla (cm)	138/140	85,0-185
Dosis de LTG (mg/día)	205/150	10,0-700
C _{min} de LTG (mg/L)	6,51/11,6	0,180-20,7
ALT (U/L)	15,3/12,0	7,00-50,0
GGT (U/L)	18,3/15,0	7,00-56,0
FA (U/L)	170/161	61,0-363
URE (mg/dl)	26,5/26,0	12,0-48,0
CREAT (mg/dl)	0,622/0,640	0,210-1,19
BRT (mg/dl)	0,352/0,330	0,100-1,08

*Monoterapia con lamotrigina; **IND: se incluyen fármacos antiepilépticos de reconocido carácter inductor (fenobarbital, fenitoína, levetiracetam, rufinamida, oxcarbazepina, eslicarbazepina); C_{min}^{ss}: concentración mínima en el estado de equilibrio; VLP: ácido valproico; OT: otros fármacos, entre ellos zonisamida, perampán, clonazepam, lacosamida, topiramato, omeprazol, movicol, risperidona, cetirizina, etosuximida, nurofen, gabapentina, levomepromazina, rubifen, y otros escasamente representados; FH: función hepática; FR: función renal; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamiltranspeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; URE: urea; CREAT: creatinina sérica; BRT: bilirrubina total.

2.3. Muestras y técnica analítica

Todas las muestras corresponden a concentraciones mínimas de LTG en el estado de equilibrio (C_{\min}^{ss})⁴, determinadas en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca⁵.

1.4. Análisis farmacocinético y estadístico

El análisis farmacocinético poblacional se llevó a cabo aplicando una metodología basada en modelos de efectos mixtos no lineales, que permite la estimación simultánea de los parámetros PK de efectos fijos que definen el modelo estructural, y los parámetros de efectos aleatorios que cuantifican las variabilidades que componen el modelo estadístico o de varianza, que asume que la variabilidad observada en las concentraciones de fármaco en una muestra de individuos se debe al error residual (incluida la variabilidad intraindividual) y a la variabilidad interindividual (Doménech *et al.*, 2013; González, 2016).

La construcción del modelo se realizó mediante el programa NONMEM® v.7.3.⁶ (Beal y Sheiner, 1989) y el procesado, análisis e interpretación de los resultados con el paquete Xpose v.4.5.0. para R® (R Core Team, 2019).

Los datos de concentración plasmática de LTG analizados se ajustaron adecuadamente a un modelo PK monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden, por lo que este fue el modelo seleccionado para la estimación del CL_{LTG} (CL/F_{LTG})⁷, ya que la naturaleza de los datos obtenidos (C_{\min}^{ss}) no permite la correcta estimación del Vd ni de Ka, motivo por el cual estos parámetros se fijaron a valores bibliográficos (1,20 L/kg y 3,00 h⁻¹, respectivamente) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020; Battino *et al.*, 2019; Castaño *et al.*, 2005; García y Santos, 2019).

Respecto al modelo de error empleado para describir las variabilidades interindividual y residual, de los 3 tipos evaluados (proporcional, aditivo y mixto) el que mejor resultado ofreció en conjunto [menor valor de la función objetivo (FO), mejores errores de estimación y menores valores de los residuales ponderados (WRES)] fue el modelo de error proporcional (Doménech *et al.*, 2013).

4. Obtenidas habitualmente antes de la primera toma de la mañana y después de al menos 1 mes de tratamiento (véase Tabla 3).

5. La determinación se realizó mediante una técnica cromatográfica de HPLC, validada y con las debidas garantías de exactitud y precisión para su uso en la práctica clínica de la TDM.

6. A través de la interfaz Pirana v.2.9.4, de libre disposición para uso académico en la página: <https://www.certara.com/pirana-software/?ap=PMX>.

7. Puesto que se considera una biodisponibilidad absoluta y posiblemente no lo sea, el parámetro realmente calculado es CL corregido con F, la verdadera fracción biodisponible.

Una vez seleccionado el modelo básico se procedió a analizar la influencia de las covariables sobre el CL/F_{LTG} , comenzando con la inclusión de las variables continuas: peso y edad; para posteriormente evaluar el efecto de las variables categóricas (sexo y tratamientos concomitantes con inductores (IND y VLP) o categorizadas⁸ (ALT, GGT, FA, URE, CREAT). En el proceso de selección de las covariables con influencia sobre el CL/F_{LTG} , la comparación de modelos se basó en la aplicación del test de la razón de verosimilitud, exigiéndose una reducción de la FO $\geq 3,84$ puntos⁹. Otros criterios de selección de modelos fueron la inspección visual de las gráficas de bondad de ajuste y la evaluación de los errores de estimación¹⁰ (Doménech *et al.*, 2013).

2. RESULTADOS

La naturaleza de los datos de concentración plasmática de LTG analizados impidió la estimación de los parámetros que definen los procesos de absorción y distribución, determinándose únicamente el valor de CL/F_{LTG} . A pesar de tratarse de una población heterogénea de niños, la edad –probada tras la inclusión del peso en el modelo– no mostró la esperada influencia con significación estadística en CL/F_{LTG} , lo cual es atribuible a la estrecha correlación existente entre ambas variables. Cuando estas dos variables se evalúan por separado, el peso proporciona un mejor ajuste de los datos, por lo que fue seleccionado. Respecto a las variables categóricas/categorizadas, no se encontraron diferencias significativas en función del sexo ni de la funcionalidad renal y/o hepática; no obstante, se observó una tendencia a la disminución del CL/F_{LTG} , expresado en función del tamaño corporal, en los pacientes con función hepática disminuida, evaluada en función de los valores de ALT y GGT. Sin embargo, la ausencia de suficientes datos de pacientes en monoterapia no permitió cuantificar la verdadera magnitud de la influencia de la alteración de la funcionalidad hepática sobre el CL/F_{LTG} .

Finalmente, de acuerdo con lo anterior y según los criterios expuestos en Materiales y métodos, las covariables que mostraron influencia significativa sobre CL/F_{LTG} fueron el peso y la biterapia con IND o VLP.

El modelo final propuesto para LTG en pacientes pediátricos presenta una estructura que se recoge en la Tabla 2.

8. ALT, GGT, FA, URE, CREAT fueron recogidas como variables continuas, pero se agruparon en categorías indicativas de la ausencia (0) o presencia de deterioro (1) de la función fisiológica que cuantifican (hepática o renal).

9. Valor crítico en la distribución χ^2 , para un grado de libertad y $\alpha = 0,05$.

10. Se requirieron valores de los errores de estimación (expresados como porcentaje del valor estimado) inferiores al 25,0 % y 50,0 % para los parámetros de efectos fijos y aleatorios, respectivamente.

TABLA 2. Modelo final propuesto para LTG en pacientes pediátricos

Parámetros de efectos fijos
$CL/F_{LTG} (L h^{-1}) = (0,0303 \times \text{Peso}) 1,32 \text{ (si IND)} 0,449 \text{ (si VLP)}$
$Vd_{LTG} (L) = 1,20 \times \text{Peso}$
$Ka (h^{-1}) = 3,00$
Parámetros de efectos aleatorios
$C.V._{CL/F,LTG} = 37,3\%$
$C.V._{\text{variabilidad residual}} = 42,2\%$

La inclusión de las tres covariables en el modelo redujo la FO en 98,2 unidades desde el modelo básico hasta el modelo final propuesto, explicando una parte importante de la variabilidad interindividual del CL/F_{LTG} y de la residual¹¹ (reducidas desde el 62,7 % hasta el 37,3% y desde el 61,7% hasta el 42,2%, respectivamente).

3. DISCUSIÓN

La mayoría de concentraciones de LTG recogidas en este estudio se encuentran dentro del rango terapéutico aceptado observándose una gran variedad en las dosis requeridas para conseguir ajustar las concentraciones dentro de dicho margen, evidenciando la amplia variabilidad farmacocinética que presenta este fármaco.

A partir de los parámetros estimados mediante el modelo poblacional propuesto, se han calculado las dosis recomendadas de LTG para niños en régimen de monoterapia (LTG) y en asociación con IND o con VLP (Tabla 3).

11. Atribuible principalmente a que el modelo explica las distintas situaciones de comedicación dentro de un mismo paciente.

TABLA 3. Dosis recomendadas y concentraciones esperadas de lamotrigina en el estado de equilibrio en la población estudiada, en función del rango de edad y del peso medio correspondiente a cada rango

EDAD (años)	PESO* (kg)	MONOTERAPIA		BITERAPIA INDUCTORES		BITERAPIA VALPROICO	
		DOSIS** (mg/día- mg/kg/ día)	C _{min} - C _{max} (mg/L)	DOSIS** (mg/día- mg/kg/día)	C _{min} -C _{max} (mg/L)	DOSIS** (mg/día- mg/kg/ día)	C _{min} - C _{max} (mg/L)
0-3	11,5	75,0 ^a -6,52	5,74-8,07	100 ^b -8,70	5,40-8,49	50,0-4,35	9,50-11,1
3-6	24,1	150-6,22	5,48-7,70	250-10,37	6,44-10,13	100-4,15	9,04-10,5
7-9	27,2	200-7,35	6,47-9,10	250 ^c -9,19	5,71-8,98	100 ^f -3,68	8,11-9,45
10-12	32,6	250-7,67	6,75-9,49	300 ^d -9,20	5,72-8,99	100 ^g -3,07	6,70-7,81
12-14	48,6	350-7,20	6,34-8,91	500-10,29	6,39-10,1	150-3,09	6,74-7,86
15-18	52,6	400-7,60	6,69-9,41	550 ^e -10,46	6,50-10,2	200-3,80	8,30-9,69

*Peso medio en la población estudiada **Repartida en 2 tomas al día; ^aPuede incrementarse a 100 mg/día (concentraciones esperadas 7,65 mg/-10,8 mg/L); ^bPuede incrementarse a 125 mg/día (concentraciones esperadas 6,75 mg/-10,6 mg/L); ^cPuede incrementarse a 300 mg/día (concentraciones esperadas 6,85mg/-10,8 mg/L); ^dPuede incrementarse a 350 mg/día (6,67 mg/-10,5 mg/L); ^ePuede reducirse a 500 mg/día (concentraciones esperadas 5,91 mg/-9,28 mg/L); ^fPuede incrementarse a 125 mg/día (concentraciones esperadas 10,1 mg/-11,8 mg/L); ^gPuede incrementarse a 150 mg/día (concentraciones esperadas 10,1 mg/-11,8 mg/L).

5. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un modelo farmacocinético poblacional para la lamotrigina administrada por vía oral en niños utilizando datos procedentes de la TDM. El peso y la asociación con IND o VLP han demostrado influencia sobre el CL_{LTG}, explicando una parte importante de la variabilidad observada en esta población.

El modelo desarrollado permite calcular parámetros PK para distintos grupos de edad y situaciones de comedición y recomendar pautas de dosificación «a priori» para este fármaco. No obstante, los resultados obtenidos muestran que las pautas de dosificación de lamotrigina generalizadas presentan, en esta población, riesgos de infra- o sobredosificación, lo que sugiere que su monitorización terapéutica sigue siendo importante para su correcta utilización en la práctica clínica.

6. REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de medicamentos. CIMA AEMPS [Internet]. Ficha técnica Lamictal [revisado mar 2020]. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61568/FT_61568.pdf
- Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, Marqués R *et al.* Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2011; 35(6):326-339.
- Battino D, Croci D, Granata T, Mamoli D, Messina S, Perucca E. Single-dose pharmacokinetics of lamotrigine in children: influence of age and antiepileptic comedication. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2001; 23(3):217-222.
- Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29(4): 257-286.
- Beal SL, Sheiner LB. NONMEM [software]. ICON Development Solutions, Hanover, EE. UU.; 1989.
- Castañó J, Ros S, Rodríguez A. Lamotrigina en psiquiatría. *Psiquiatr Biol.* 2005; 12(1): 22-32.
- Doménech J, Martínez J, Péraire C. Farmacocinética no lineal. En: *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética Volumen II: Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos. Farmacocinética no lineal y clínica.* 1.ª ed. Madrid: Síntesis; 2013. pp. 197-221.
- Domínguez-Gil A, Fernández de Gatta MM. 37 Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica: Introducción a la Monitorización de Concentraciones de Fármacos y Nuevas Perspectivas [Curso de formación especializada]. Salamanca, 3-7 junio de 2019. Disponible en: <http://www.cursotdmsalamanca.es/01/MA%20-%20LUNES%20-%202001.pdf>
- Escobar L. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Rev Med Clin Condes.* 2016; 27(5): 605-614.
- García MJ, Santos D. 37 Curso de Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica: Monitorización de Antiepilépticos [Curso de formación especializada]. Salamanca, 3-7 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.cursotdmsalamanca.es/04/MA%20-%20JUEVES%20-%202001.pdf>
- González C. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Med Clin Condes.* 2016; 27(5):652-659.
- Herranz JL. Factores clínicos, farmacológicos y sociales que modulan el tratamiento de los niños con epilepsia. *Bol Pediatr.* 2002; 42(181):230-240.
- Patsalos P, Berry D, Bourgeois B, Cloyd J, Glauser T, Johannessen S *et al.* Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008; 49(7):1239-1276.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2019. Disponible en: <https://www.R-project.org/>

