



# Universidad de Navarra

Facultad de Farmacia

## **OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES CON EPILEPSIA**

**Natalia Alzueta Istúriz**

---

**Tesis doctoral**





# Universidad de Navarra

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia

TESIS DOCTORAL

## **OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES CON EPILEPSIA**

Trabajo presentado por Doña NATALIA ALZUETA ISTÚRIZ para obtener el  
Grado de Doctor en Farmacia.

**Fdo: Doña Natalia Alzueta Istúriz**  
Pamplona, 2017



Dra. AZUCENA ALDAZ PASTOR, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado **“OPTIMIZACIÓN POSOLÓGICA DE LEVETIRACETAM EN PACIENTES CON EPILEPSIA”** presentado por Doña NATALIA ALZUETA ISTÚRIZ para optar al Grado de Doctor en Farmacia, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Navarra. Considerando finalizado el trabajo, autoriza su presentación a fin de que pueda ser juzgado y calificado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firma la presente:

**Fdo. Dra. Azucena Aldaz Pastor**

Pamplona, 2017



*A mis padres.*

*A Ángel.*





*Every breath you take, every move you make  
every bond you break, every step you take  
I'll be watching you.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y apoyo de todos los que me habéis acompañado durante estos años. Espero poder recoger en estas líneas al menos una pequeña parte de mi gratitud.

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Azucena Aldaz Pastor, Consultora en el Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra y directora de esta Tesis Doctoral, por trasmitirme su pasión por la Farmacia Hospitalaria, por su dedicación, su apoyo, su confianza y su infinita paciencia. Gracias por creer en mí.

También quisiera agradecer a todo el Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra, su interés y colaboración y en especial, a la Dra. Ana Ortega y al Dr. Carlos Lacasa. Gracias por todo lo que me habéis enseñado durante estos años.

Al Dr. Viteri, consultor ya jubilado, y a la Dra. Fernández Matarrubia, consultora del Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra, por su predisposición y su inestimable ayuda.

A mis padres, para los que no tengo palabras suficientes para agradecerles todo lo que han hecho por mí. Mamá y papá, me gustaría daros las gracias por todos los esfuerzos y sacrificios que habéis realizado durante todos estos años para que haya podido convertirme en lo que soy. Sin vosotros no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Gracias por enseñarme que los mayores sacrificios de la vida siempre traen grandes recompensas. Gracias por vuestro amor.

A Ángel. Gracias por aparecer en mi vida y quedarte para formar parte de ella. Gracias por ser mi compañero de viaje, por llevarme siempre de la mano, por levantarme cuando caigo y no soltarme cuando vuelo. Gracias por darme otra visión de la vida, por tu apoyo incondicional y por saber respetar mis decisiones, aunque sé que en ocasiones no haya sido nada fácil. Gracias por quererme, por esperarme y por hacerme feliz. Gracias por tanto.

A toda mi familia y a los que ya no están con nosotros, porque sé que seguís apoyándome desde ahí arriba. Gracias por estar siempre a mi lado, por apoyarme y acompañarme en todas mis idas y venidas.

A mis compañeras de profesión, que poco a poco se han convertido en amigas incondicionales. Gracias por vuestros mensajes, cadenas de mails a diario y llamadas a horas intempestivas... Gracias por estar a mi lado, tanto en la cercanía como en la distancia, en los buenos ratos y en los momentos más duros. Gracias por vuestra amistad.

A todos los que de una forma u otra formáis parte de mi vida.

Gracias.

# Índice

---



|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>23</b> |
| 1.1 Epilepsia  | 25        |
| 1.1.1 Definición de epilepsia  | 25        |
| 1.1.2 Clasificación de epilepsia   | 27        |
| 1.1.3 Etiología de la epilepsia  | 32        |
| 1.1.4 Fisopatología de la epilepsia  | 34        |
| 1.1.5 Epidemiología de la epilepsia  | 36        |
| 1.1.6 Tratamiento de la epilepsia  | 38        |
| 1.2 Levetiracetam  | 44        |
| 1.2.1 Características farmacológicas   | 46        |
| 1.2.2 Efectos adversos   | 53        |
| 1.2.3 Interacciones farmacológicas   | 54        |
| 1.2.4 Controversias  | 55        |
| 1.3 Bibliografía   | 57        |
| <b>2. OBJETIVOS</b>  | <b>67</b> |
| <b>3. DESARROLLO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>  | <b>73</b> |
| 3.1 <i>Artículo Primero: Influencia del sexo, la edad y el peso en la farmacocinética de levetiracetam</i> | 75        |
| 3.1.1 Resumen  | 77        |
| 3.1.2 Introducción   | 79        |
| 3.1.3 Pacientes, material y métodos  | 80        |
| 3.1.4 Resultados   | 82        |
| 3.1.5 Discusión  | 94        |
| 3.1.6 Conclusiones   | 99        |
| 3.1.7 Bibliografía   | 100       |

|   |            |
|---|------------|
| 3.2 <i>Artículo Segundo: Influencia de la comedición en la farmacocinética de levetiracetam</i>   | 105        |
| 3.2.1 Abstract  | 107        |
| 3.2.2 Introduction  | 109        |
| 3.2.3 Materials and methods   | 110        |
| 3.2.4 Results   | 112        |
| 3.2.5 Discussion  | 117        |
| 3.2.6 Conclusions   | 120        |
| 3.2.7 References  | 121        |
| 3.1 <i>Artículo Tercero: Efectividad y seguridad de levetiracetam en la práctica clínica: Utilidad de la monitorización farmacocinética</i> | 127        |
| 3.3.1 Resumen   | 129        |
| 3.3.2 Introducción  | 131        |
| 3.3.3 Pacientes, material y métodos   | 133        |
| 3.3.4 Resultados  | 135        |
| 3.3.5 Discusión   | 149        |
| 3.3.6 Conclusiones  | 155        |
| 3.3.7 Bibliografía  | 156        |
| <b>4. DISCUSIÓN GENERAL</b>   | <b>163</b> |
| 4.1 Bibliografía  | 172        |
| <b>5. CONCLUSIONES</b>  | <b>179</b> |



# Glosario

---



**ILAE:** Liga Internacional contra la Epilepsia

**NMDA:** N-metil-D-aspartato

**AMPA:** Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

**F:** Biodisponibilidad

**GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**IR:** Insuficiencia Renal

**IH:** Insuficiencia Hepática

**LEV:** Levetiracetam

**LEV C<sub>0</sub>:** Concentración sérica de levetiracetam

**LEV CL/F:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam

**C<sub>0</sub>:** Concentración sérica basal

**V<sub>d</sub>:** Volumen aparente de distribución

**K<sub>e</sub>:** Constante de eliminación

**t<sub>1/2</sub>:** Semivida de eliminación

**CCr:** Aclaramiento de creatinina

**FAE:** Fármaco antiepiléptico

**EIAED:** Antiepilépticos inductores del metabolismo

**NEIAED:** Antiepilépticos no inductores del metabolismo

**PB:** Fenobarbital

**OXC:** Oxcarbazepina

**CBZ:** Carbamazepina

**V:** Varón

**M:** Mujer

**IMC:** Índice de masa corporal

**EA:** Efecto adverso

**BMI:** Body mass index

**AED:** Antiepileptic drug

**EIAED:** Enzyme-inducing antiepileptic drug

**NEIAED:** Non-enzyme-inducing antiepileptic drug

**PK/PD:** Pharmacokinetic/pharmacodynamic





# 1. Introducción

---





## 1.1 **Epilepsia**

### 1.1.1 **Definición de epilepsia**

Según el último informe de la Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) del año 2014 (1), ***epilepsia*** se define como un trastorno cerebral crónico que incluye cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o bien reflejas) que se producen con un intervalo mínimo de 24 horas.
2. Una crisis epiléptica no provocada (o bien refleja) y un riesgo de presentar nuevas crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos un 60% de recurrencia en los próximos 10 años).
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Se denomina «crisis epiléptica» a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad cortical anómala excesiva o simultánea en el cerebro (2). Esta actividad paroxística anormal es, generalmente, breve y autolimitada.

Las crisis epilépticas pueden ser reactivas o provocadas cuando son consecuencia de una respuesta cerebral a un estrés transitorio, como un traumatismo cráneo-encefálico, fiebre, desequilibrios metabólicos, contacto con tóxicos, abstinencia o abuso de alcohol y/o drogas y lesiones permanentes cerebrales. Cuando no se

conoce la causa aguda que las provoca, se habla de crisis no provocadas. Un tipo especial de crisis provocadas la constituyen las crisis reflejas, que afectan a un bajo número de pacientes (aproximadamente 6%) y que se producen como consecuencia de un estímulo sensorial.

En otras ocasiones, se producirán como síntoma de un síndrome neurológico más amplio, denominado *síndrome epiléptico*, que entre sus múltiples manifestaciones neurológicas (retraso mental, alteraciones en el control del movimiento, etc...), incluye crisis epilépticas.

Esta nueva definición presenta aspectos muy relevantes, tales como la *definición de epilepsia como enfermedad* o la posibilidad de diagnosticarla tras una primera crisis, sin esperar a una segunda, como era la pauta hasta ahora, tras una adecuada evaluación del riesgo de nuevas crisis o recurrencias. Además, incluye otros aspectos no tenidos en cuenta en definiciones anteriores (3;4), incluyendo el concepto de *oligoepilepsia* (cuando las crisis recurren tras muchos años y aisladamente) y el nuevo concepto de *epilepsia resuelta*.

Se considera la epilepsia como resuelta en aquellos individuos que presentan un síndrome epiléptico con aparición dependiente de la edad, que han superado ya esa edad de susceptibilidad, o aquellos que han permanecido sin crisis durante los últimos 10 años y que no han tomado medicación antiepiléptica en los últimos 5 años. Sin embargo, este concepto no es equivalente al concepto convencional de "curación".

Las manifestaciones clínicas de la epilepsia son muy variables, dependiendo del área cortical involucrada (5). Cuando se afecten áreas frontales, los síntomas son motores; si la descarga compromete regiones parietales, los síntomas son sensitivos; si participan zonas occipitales, son visuales; si se ven afectadas estructuras temporales, son mesiales; los síntomas son psíquicos o emocionales cuando se ve afectada la memoria, el afecto (miedo o placer)...

Las crisis epilépticas, como ya se ha comentado anteriormente, son autolimitadas (2). Duran, normalmente, de uno a dos minutos y pueden estar seguidas de un periodo variable de depresión cerebral que se manifiesta por déficits neurológicos localizados (pérdida de fuerza en extremidades –parálisis de Todd-, alteraciones sensitivas, etc.), o difusos (somnolencia, cansancio, agitación, delirio, cefalea, etc.).

### **1.1.2 Clasificación de epilepsia**

En 1970 Gastaut (6) hizo la primera clasificación de la epilepsia, dividiéndola en dos grandes grupos según si el área cerebral hiperactiva estaba limitada a un hemisferio cerebral (*parcial*), o a ambos hemisferios (*generalizada*).

En 1981, la ILAE se reunió para proponer una nueva clasificación (3) en la cual, tal y como se muestra en la tabla 1, aparte de diferenciar entre crisis parciales y generalizadas, subdividen a su vez las parciales en simples o complejas, en función de que se pierda o no el nivel de conciencia.

No fue hasta 1989 cuando nuevamente la ILAE realizó una modificación de la clasificación previa (4), en la que se introdujo el término de "*Síndrome epiléptico*", y se modificó el nombre de crisis parcial por el de *crisis focal*, incluyendo, además, el hemisferio afectado.

Ha habido numerosos intentos de reclasificar la epilepsia (2001, 2006, 2010 y 2016) (2;7-9), sin conseguir aportar ningún cambio sustancial a las clasificaciones de crisis y síndromes epilépticos de 1981 y 1989, que siguen teniendo vigencia hoy en día.

**Tabla 1.** Clasificación de las crisis epilépticas de la ILAE (1981).

---

**1) Crisis Parciales o Focales:**

- a) Sin afectación de la conciencia (Simples)
  - i) Con componentes motores o autonómicos
  - ii) Con fenómenos subjetivos sensitivos o psíquicos únicamente
- b) Con afectación de la conciencia (Complejas)
- c) Con evolución a una crisis bilateral convulsiva o secundariamente generalizada

**2) Crisis Generalizadas:**

- a) Ausencias:
  - i) Típicas
  - ii) Atípicas
- b) Mioclónicas
- c) Clónicas
- d) Tónicas
- e) Tónico - Clónicas
- f) Atónicas

**3) Crisis de origen desconocido**

---

La clasificación de las crisis epilépticas (ILAE - 1981) (3) pretende tipificar cada episodio ictal y se basa en la observación clínica y en la expresión electroencefalográfica ictal e interictal. En teoría, las manifestaciones de las crisis serían tan diversas como la propia función cerebral; en la práctica, suelen adoptar determinados patrones que son posibles de reconocer.

Las crisis se dividen en tres tipos principales:

*1.- Crisis focales*

Las crisis focales son aquellas en las que la descarga eléctrica comienza en un hemisferio del cerebro (7). Una crisis focal puede ser simple, si no se pierde la conciencia, o compleja, si ocurre dicha pérdida (3;4;7). Las crisis focales simples se pueden acompañar de síntomas secundarios a una disfunción cortical superior, síntomas psíquicos incluyendo disfasia, sentimientos de familiaridad (“deja-vu”), distorsiones de tiempo, cambios afectivos (especialmente terror), ilusiones, alucinaciones.

Durante las crisis focales con alteración de la conciencia o crisis complejas, el paciente puede tener una variedad de movimientos que se asemejan a movimientos voluntarios repetitivos, que se conocen como automatismos motores. Éstos pueden incluir movimientos oro-alimentarios (masticar, tragar, chupar); fenómenos miméticos (expresión facial que sugiere un estado emocional, frecuentemente miedo) o motores complejos, incluyendo movimiento de pedaleo y patadas, movimiento de brazos y manos, e incluso correr, saltar y girar.

Las convulsiones focales se subdividen principalmente según los signos y síntomas clínicos y la localización de los hallazgos en el electroencefalograma (EEG) en:

*a.- Crisis Motoras:* Pueden manifestar actividad motora localizada, movimientos versivos (giro de los ojos, la cabeza, y/o tronco), vocalización, o detención de la expresión.

*b.- Crisis No motoras:* Se pueden manifestar por parestesias, sensación de distorsión de una extremidad, vértigo, sensación gustativa, síntomas olfativos, síntomas auditivos, y fenómenos visuales como luces intermitentes. Pueden incluir sensación epigástrica "ascendente" (aura común en la epilepsia del lóbulo temporal medial), sudoración, piloerección y cambios pupilares.

Las descargas neuronales anormales focales pueden propagarse después de un tiempo desde su inicio y dar lugar a que la crisis focal evolucione a una crisis generalizada, denominándose clásicamente como "*crisis parcial secundariamente generalizada*".

## 2.- Crisis generalizadas

En las crisis epilépticas generalizadas la actividad neuronal anormal emerge rápidamente en ambos lados del cerebro (7). Estas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales pero no necesariamente incluyen la totalidad del córtex. Generalmente, todas ellas cursan con pérdida de conciencia, a excepción de las crisis mioclónicas. Las manifestaciones motoras son bilaterales, pero pueden ser asimétricas. Las crisis generalizadas se subdividen en:

*a.- Crisis de ausencia:* Consisten en lapsos de conciencia de segundos de duración (menos de 10 segundos) en las que se pueden observar movimientos simples, como parpadeo o muecas faciales. El comienzo y el fin son súbitos y están asociadas con un registro de EEG típico.

- i) *Ausencias típicas:* Son de corta duración, con confusión postictal y EEG con descargas punta-onda a tres ciclos por segundo. La hiperventilación durante unos 3 a 5 minutos induce episodios de ausencia con gran facilidad. Son crisis características de las epilepsias con ausencias infantil y juvenil.
  
- ii) *Ausencias Atípicas:* De mayor duración, con confusión postictal y EEG con descargas punta-onda a dos ciclos por segundo.

*b.- Crisis Mioclónicas:* Sacudidas musculares bilaterales y simétricas, súbitas y breves sin alteración de la conciencia.

*c.- Crisis Clónicas:* Consisten en la aparición involuntaria de contracciones musculares repetitivas y rítmicas al estirarse ciertos grupos musculares.

*d.- Crisis Tónicas:* Breves contracciones musculares más prolongadas, simétricas y bilaterales con o sin empeoramiento de la conciencia y que con frecuencia causan la caída del paciente al suelo.

*e.- Crisis Tónico-clónicas:* Se caracterizan por una fase inicial de rigidez de todo el cuerpo (fase tónica) que puede durar unos 5-10 segundos y una fase posterior caracterizada por movimientos rítmicos de todo el cuerpo (fase clónica). Durante este tipo de crisis se puede producir mordedura de lengua, emisión de orina y cianosis. Antiguamente se denominaban "*gran mal*".

*f.- Crisis Atónicas:* Consisten en una pérdida de tono bilateral y súbito, con o sin empeoramiento del nivel de conciencia y que frecuentemente causan caídas.

### 3.- Crisis de origen desconocido

Las crisis también pueden ser de origen desconocido cuando no pueden claramente ser diagnosticadas en una de las categorías anteriores. Un ejemplo serían los espasmos epilépticos, que son las crisis consistentes en un movimiento brusco de flexión, extensión o mixto, que involucran predominantemente a la musculatura del cuello, tronco y extremidades. En el momento actual hay un conocimiento insuficiente sobre el modo de inicio de los espasmos para categorizarlos como crisis focales o generalizadas, y se consideran de tipo desconocido por la ILAE (7).

### **1.1.3 Etiología de la epilepsia**

Otra novedad de la clasificación de ILAE - 1989 fue la estratificación etiológica de la epilepsia y los síndromes epilépticos, en sintomáticos, idiopáticos y criptogénicos ("origen oculto"). El primero se refería a aquéllos donde la causa de la epilepsia estaba aclarada; el segundo, a aquellos casos en los que no se encontraba razón alguna para la epilepsia; y el tercero, cuando a pesar de la negatividad de todas las pruebas, se sospechaba un origen sintomático.

El estudio de toda epilepsia se centra en su clasificación desde el punto de vista semiológico y etiológico, para poder adoptar la terapéutica más adecuada en cada caso (10). Es importante tener en cuenta que en casi la mitad de los pacientes, principalmente los de edad más temprana, después de realizar las



pruebas complementarias de rutina, no se llega a ver ninguna lesión cerebral o alteración en las pruebas analíticas, lo cual lleva a emplear los términos ya comentados de idiopática y criptogénica o probablemente sintomática.

Las causas de epilepsia más frecuentes son:

- Criptogénica/Idiopática: 61%
- Enfermedad cerebro-vascular: 15%
- Alcoholismo: 6%
- Tumor cerebral: 6%
- Traumatismo cráneo-encefálico: 3%
- Infección en Sistema Nervioso Central: 2%
- Otras causas : 7%

En la lactancia predominan como entidades causales la hipoxia perinatal, los trastornos genéticos y las malformaciones; en la infancia y adolescencia, las epilepsias idiopáticas, infecciones y traumatismos; y en los adultos, las secundarias a traumatismos craneoencefálicos, alcohol y tumores cerebrales.

#### 1.1.4 Fisopatología de la epilepsia

En la crisis epiléptica se produce una descarga excesiva y anormal de la población neuronal cortical. En el inicio de la descarga paroxística intervienen los canales de sodio dependientes de voltaje y los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) y kainato. La descarga se sincroniza y se mantiene gracias a los canales de calcio dependientes de voltaje y a los receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y kainato. Dicha descarga se propaga y amplifica hasta ocasionar la crisis epiléptica, o se detiene y no tiene repercusión clínica, en este caso, gracias a la intervención de los canales de potasio dependientes de voltaje y de los receptores gabaérgicos GABA<sub>A</sub> (ácido gamma-aminobutírico) y GABA<sub>B</sub>.

La descarga se produce por un desequilibrio en los mecanismos excitatorios e inhibitorios cerebrales. Esta situación puede estar asociada a una disminución en los mecanismos inhibitorios y a un aumento en la actividad excitatoria:

##### *1.- Disminución de los mecanismos inhibitorios:*

El GABA tiene como función principal la regulación negativa de los fenómenos excitatorios cerebrales. Los dos receptores implicados son GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>.

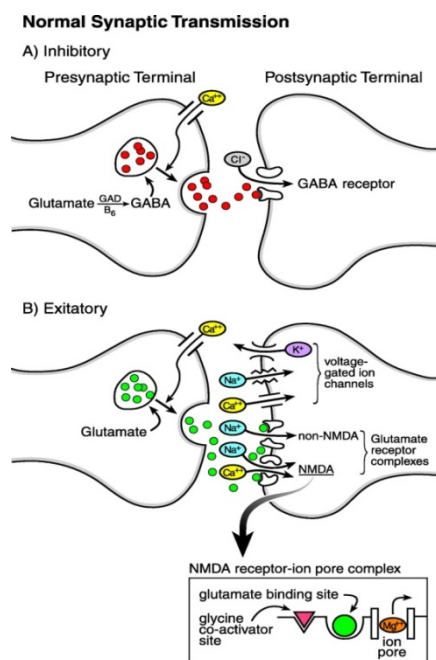
El *receptor GABA<sub>A</sub>* se puede encontrar en las dendritas, en la membrana somática y en el segmento inicial de cada axón. Este neurotransmisor contiene sitios de unión para el GABA, picrotoxina, neuroesteroides, barbitúricos y benzodiazepinas, y cierra un canal para el cloro (figura 1). Al unirse el GABA a su sitio receptor se produce la apertura del canal permitiendo el paso de iones cloro al interior de la célula, produciendo una disminución del potencial de reposo y haciendo que la célula sea menos excitable. Es la principal diana de acción para muchos antiepilépticos (benzodiazepinas, fenobarbital, topiramato...). Cada uno de estos fármacos aumentará la frecuencia de apertura de los canales de cloro o la duración de dicha apertura (11).

El *receptor GABA<sub>B</sub>* se encuentra en la membrana postsináptica y en los terminales presinápticos y probablemente, se encuentra acoplado a canales de potasio y calcio. La activación del receptor postsináptico incrementa la conductancia al potasio produciendo un potencial inhibitorio lento. La activación del receptor presináptico disminuye la entrada de calcio y en consecuencia, la liberación de neurotransmisores monoaminérgicos y aminoácidos excitatorios.

Estos mecanismos generan potenciales postsinápticos inhibidores que se oponen a los potenciales postsinápticos excitadores, mediados por el glutamato (figura 1). En los pacientes con epilepsia estos mecanismos están alterados, lo que facilita la persistencia y diseminación de las descargas epileptiformes.

#### *2.-Aumento de la actividad excitatoria central:*

Se producen alteraciones en los receptores para aminoácidos excitatorios, en especial del receptor NMDA (12). Dicho receptor es una proteína que contiene sitios de reconocimiento al glutamato. La activación del receptor NMDA por glutamato produce la apertura del canal iónico central, por el cual, entran sodio y calcio a la célula, los cuales contribuyen a la despolarización sostenida de la membrana celular y a la excitación neuronal. La activación de los receptores NMDA en el hipocampo, la corteza cerebral o en cuerpo estriado produce un patrón de descargas intermitentes que se encuentra relacionado con el paroxismo de despolarización del potencial de acción. Dicho patrón es similar a la actividad que se observa durante la descarga de un foco epiléptico.



**Figura 1:** Transmisión sináptica normal. Mecanismos postsinápticos inhibidores y excitadores.

### 1.1.5 Epidemiología de la epilepsia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a la epilepsia como un grave problema de salud pública. En la actualidad, unos 60 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, crisis epilépticas continuas o necesidad de tratamiento en algún momento dado) oscila entre 4 y 10 por cada 1.000 personas.

Según estimaciones, a nivel mundial, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En países desarrollados la incidencia anual es de entre 30 a 50 por cada 100.000 personas (13).

Los casos de epilepsia en España alcanzan los 400.000 afectados, según datos de la Sociedad Española de Neurología. La incidencia de la epilepsia en España se cifra en 50 casos nuevos por 100.000 habitantes y año y su prevalencia en 5-10 casos por 1.000 habitantes (14).

Aunque es una enfermedad que puede aparecer en cualquier momento de la vida, clásicamente se describen dos picos de máxima incidencia, la infancia y la vejez (15). En general, los varones se ven más afectados que las mujeres y la mayor incidencia de epilepsia, se produce en edades extremas, en niños por debajo del año (100-233/100.000) y en mayores de 65 años (100-170/100.000).

Considerando el tipo de crisis, independientemente de edad, las crisis focales son más frecuentes que las generalizadas y dentro de ellas, son más frecuentes las complejas que las simples. Entre las crisis generalizadas, más de la mitad son tónico-clónicas, seguidas de ausencias y crisis de tipo mioclónico. Por grupos de edades, las crisis generalizadas son mucho más frecuentes en edades tempranas, mientras que las focales predominan a medida que aumenta la edad (16).

El pronóstico de los pacientes al inicio de su epilepsia puede categorizarse en tres grupos: pacientes con remisión espontánea (20 – 30%), remisión por antiepilépticos (30 – 40%) y persistencia de crisis epilépticas (20 – 30%) (5).

La experiencia clínica muestra que el tratamiento en monoterapia es efectivo para controlar las crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la probabilidad de efectos adversos (5). Alrededor de la mitad de los pacientes que inician tratamiento en monoterapia conseguirán un buen control de la enfermedad con el primer antiepiléptico prescrito (1). La mayoría de los pacientes que responden al tratamiento (75-80%) se controlan bien con la medicación durante los dos primeros años después del diagnóstico (14). Un 10-15% de estos casos se controla con la asociación de varios fármacos antiepilépticos, y los nuevos fármacos introducidos recientemente, sólo consiguen el control en menos de un 10% adicional de pacientes.

En conjunto, se calcula que un 30% de las epilepsias son incontrolables con tratamiento médico, lo que significa que en España aproximadamente hay 100.000 enfermos para los que se deben considerar tratamientos alternativos, entre los que se encuentra la cirugía de la epilepsia (14).

Esta enfermedad provoca una gran carga para el paciente y la familia, especialmente cuando se trata de una enfermedad fármaco-resistente. Los enfermos presentan problemas médicos y sociales importantes, en relación con las crisis recurrentes, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación y la estigmatización social (14).

La epilepsia crónica aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades crónicas que puedan afectar al sistema cerebrovascular, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal o endocrino (17). Además, los pacientes epilépticos tienen una incidencia más alta de neumonía, traumas, suicidio, muerte súbita, y se estima que su esperanza de vida puede disminuir hasta en 18 años (17). Estos pacientes también presentan una mayor incidencia y prevalencia de morbilidad psiquiátrica que la población general, apareciendo en el 20-25% de ellos y especialmente, en aquellos cuya epilepsia no se controla adecuadamente (5).

### **1.1.6 Tratamiento de la epilepsia**

El tratamiento de la epilepsia inicialmente comprende tratamiento farmacológico con los llamados fármacos antiepilépticos (FAEs), o quirúrgico como alternativa en casos de epilepsias fármaco-resistentes.

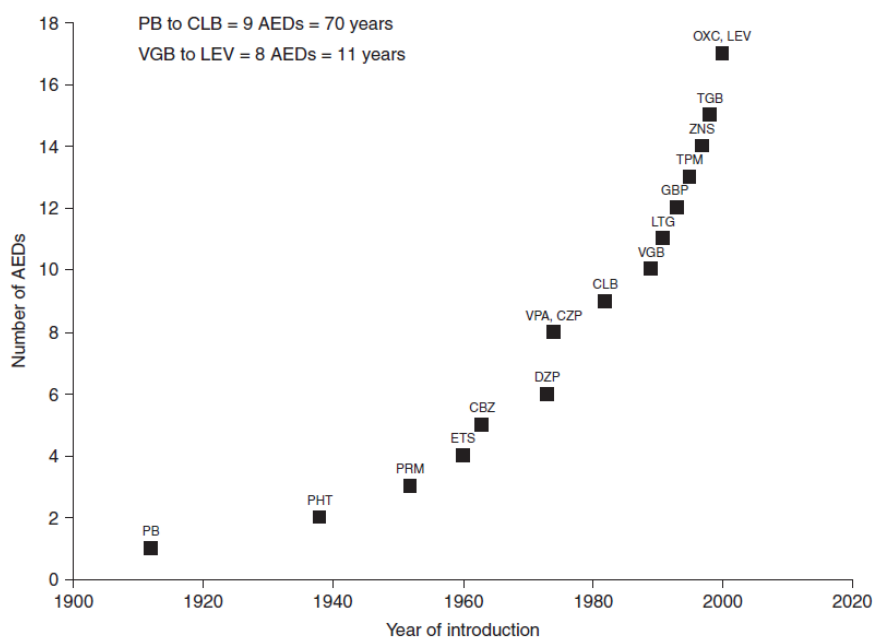
Hasta la década de los noventa la epilepsia era tratada con los denominados "antiepilépticos clásicos", que incluyen fenitoína (PHT), fenobarbital (PB),

primidona (PRM), carbamazepina (CBZ), ácido valproico (VPA) y etosuximida (ETS).

Todos ellos presentan ciertas características farmacocinéticas que dificultan su manejo (18):

- Metabolismo fundamentalmente hepático, susceptible de ser inducido o inhibido.
- Metabolitos farmacológicamente activos.
- Metabolismo saturable.
- Unión a proteínas plasmáticas muy elevada.
- Autoinducción.
- Índice terapéutico estrecho.

Estas limitaciones han propiciado la investigación y el desarrollo de nuevos anticonvulsivos, no sólo para mejorar el pronóstico de los pacientes con síndromes crónicos intratables, sino también para mejorar las características farmacocinéticas y de tolerancia. Por tanto, desde 1989, se han incorporado a la práctica clínica habitual muchos antiepilépticos llamados "fármacos antiepilépticos de nueva generación" (figura 2) como son: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), gabapentina (GBP), topiramato (TPM) , zonisamida (ZNS), tiagabina (TGB), oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV), pregabalina (PGB), lacosamida (LCM), eslicarbazepina (ESL), perampanel (PER) y brivaracetam (BRV), entre otros.



**Figura 2:** Introducción de fármacos antiepilépticos en la práctica clínica. Tomado de Patsalos PN. *Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-24.

La selección del antiepiléptico dependerá de su eficacia para los diferentes tipos de epilepsia, perfil de efectos adversos, posibles interacciones con el resto de medicación y características del paciente (19;20).

Como ya se ha comentado anteriormente, independientemente de la etiología concreta, la epileptogénesis tiene siempre tres elementos comunes:

1. La capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización.
2. La disminución del tono inhibitor gabaérgico, que ocasiona una desinhibición.
3. El incremento del tono excitador glutamatérgico.



De acuerdo al mecanismo etiológico comentado anteriormente y mostrado en la figura 1, los FAE pueden tener como mecanismo de acción:

1. La inhibición o bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje.
2. La inhibición o bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje (Tipo N, L, P o T)
3. La inhibición de los receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA y kainato.
4. La potenciación de los canales de potasio dependientes de voltaje.
5. La potenciación de los receptores gabaérgicos GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>.

Se ha incorporado un nuevo mecanismo con el levetiracetam, que actúa sobre la proteína 2A de la membrana de las vesículas sinápticas (SV2A). Esta proteína parece estar involucrada en la fusión de las vesículas y la exocitosis de los neurotransmisores.

Las características farmacocinéticas de un medicamento pueden condicionar la comodidad de su empleo, la adherencia al tratamiento y el manejo de sus efectos adversos.

Desde el punto de vista farmacocinético, las características del FAE ideal son (tabla 2) (21): absorción rápida y completa por vía oral, poca o nula unión a las proteínas plasmáticas, no metabolización hepática, eliminación renal, ausencia de metabolitos activos, ausencia de interacciones, cinética lineal (es decir, proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada, con cualquier dosis) y semivida de eliminación prolongada (que modula el número diario de dosis).

Los nuevos antiepilépticos se han incorporado al mercado farmacéutico como terapia adyuvante (*add-on*) a los antiepilépticos clásicos. El posterior manejo clínico ha ido posicionando sus diferentes modos de empleo.

Ambos tipos de fármacos, clásicos y nuevos, presentan un perfil de interacciones a tener en cuenta cuando se usan de forma combinada (19;20). Entre los anticonvulsivantes más recientes, tanto el felbamato como el topiramato son inductores débiles de la isoforma enzimática CYP3A4. También pueden inhibir la CYP2C19. Asimismo, son metabolizados parcialmente por el sistema isoenzimático del citocromo P450, de modo que otros fármacos como los anticonvulsivos más antiguos pueden alterar su metabolismo.

**Tabla 2.** Características farmacocinéticas ideales de los fármacos antiepilépticos.

---

| <b>Características</b>                            | <b>Comentarios</b>                       |
|---|--|
| Absorción rápida                                  | Rápido comienzo de acción                |
| Absorción oral completa                           | Buena biodisponibilidad                  |
| Rápida penetración de la barrera hematoencefálica | Rápido comienzo de acción                |
| Farmacocinética lineal                            | Mínima variabilidad interpaciente        |
| Mínima unión a proteínas plasmáticas              | Menos interacciones por desplazamiento   |
| No inducción o inhibición de enzimas hepáticas    | Menos interacciones potenciales          |
| No auto-inducción                                 | Farmacocinética lineal                   |
| Semivida de eliminación de 12-24 h                | Permite una/dos administraciones diarias |
| No interacciones medicamentosas                   | Facilita la prescripción                 |

---

Adaptado de *Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin Pharmacokinet. 2004;43:707-24.*

La gabapentina, el levetiracetam, la tiagabina, la vigabatrina y la zonisamida no parecen actuar como inhibidores o inductores de las isoenzimas del citocromo P450 y, en consecuencia, se ven involucrados en menos interacciones farmacológicas que los anticonvulsivantes más antiguos. Además, la gabapentina y la vigabatrina no parecen ser metabolizados por este sistema enzimático de forma importante, de modo que resultan mínimamente afectados por las interacciones farmacológicas derivadas de este mecanismo.

Levetiracetam es algo complejo ya que, a pesar de sufrir eliminación predominantemente renal, casi un 30% de la dosis se elimina por ciertas vías, no bien conocidas hasta el momento, que pueden ser inducibles.

En cuanto a lamotrigina, hay que considerar que puede ejercer cierta inducción sobre algunas moléculas y sobre ella misma. Además, su metabolismo se ve fuertemente inhibido por el ácido valproico, cualidad utilizada habitualmente en la práctica clínica.

Los estudios realizados en España (22) sobre el coste-efectividad de los fármacos clásicos y los nuevos concluyen la igualdad de efectividad entre ambos y el menor coste de los primeros respecto a los segundos. Ello hace que los fármacos clásicos sean los fármacos más eficientes para el tratamiento, en adultos, de la epilepsia focal y generalizada de reciente diagnóstico. Estos resultados también han sido corroborados en otros países.

Sin embargo, el consumo creciente de los nuevos antiepilépticos por algunas ventajas farmacocinéticas ya mencionadas, ha generado cierta preocupación entre profesionales y organismos públicos, si se tiene en cuenta que el coste de adquisición de los antiepilépticos representa una parte importante del coste total del tratamiento de los pacientes con epilepsia.

El gasto sanitario en epilepsia en España en el año 2000 supuso un 4,13% del presupuesto destinado a Sanidad y el coste del tratamiento farmacológico de la epilepsia en España en el año 2000 supuso el 5,84% del gasto total (14).

## 1.2 Levetiracetam

Levetiracetam (Keppra®) fue aprobado por la EMA (European Medicines Agency) el 29 de septiembre del año 2000 como *“terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria”*.

En la actualidad, está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

También está indicado como terapia complementaria a otros anticonvulsivantes en:

- Tratamiento de crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde 1 mes de edad con epilepsia.
- Tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- Tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Aunque las indicaciones de uso son las enumeradas anteriormente, existe cada vez más evidencia de su eficacia en monoterapia en crisis generalizadas (23;24).

El empleo de levetiracetam (LEV) se ha extendido notablemente durante los últimos años debido a su amplio espectro de acción, escasos efectos adversos y una buena tolerancia a los mismos. Se introdujo en la práctica clínica apodado como *“antiepiléptico ideal”*, debido a que según los estudios publicados,

presentaba un perfil farmacocinético favorable en comparación con los antiepilépticos clásicos (18;21;25). Sus características quedan recogidas en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características farmacocinéticas de levetiracetam en comparación con el antiepiléptico ideal.

| Parámetro                              | Levetiracetam                     | Antiepiléptico Ideal |
|--|-----------------------------------|----------------------|
| Biodisponibilidad (F)                  | ≈100%                             | 100%                 |
| Tiempo en alcanzar estado estacionario | Rápida (<48h)                     | Rápida               |
| Cinética                               | Lineal                            | Lineal               |
| Unión a proteínas plasmáticas          | Mínima (<10%)                     | No                   |
| Metabolismo                            | No metabolismo hepático           | No                   |
| Interacciones farmacológicas           | No conocidas significativamente   | No                   |
| Dosis                                  | Dos veces al día                  | Una o dos veces/día  |
| Titulación de dosis                    | No (dosis inicial=dosis efectiva) | No                   |

Adaptado de Patsalos PN. *Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol Ther.* 2000;85:77-85.

Las características arriba mencionadas, especialmente la falsa creencia en la incapacidad de interactuar con otras sustancias y la ausencia de práctica en su ajuste posológico renal, hacen que el LEV no sea sujeto habitual de monitorización en los hospitales españoles (26;27).

Algunos estudios recientes muestran que tanto la concentración sérica de LEV como su semivida de eliminación se pueden ver afectadas por la medicación concomitante (28-31).

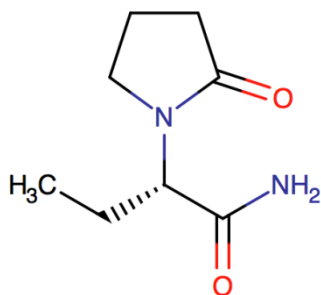
Además, su caracterización como fármaco seguro, ha incrementado su uso en poblaciones especiales como niños, ancianos o embarazadas. Varios estudios han

demostrado que es imprescindible la monitorización farmacocinética (29;32;33) para poder evitar sobreexposiciones o fracasos terapéuticos.

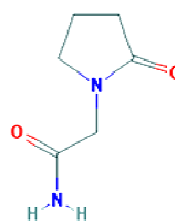
Las controversias existentes en su uso clínico justifican la necesidad del presente trabajo, buscando los determinantes de su exposición en la vida real.

### 1.2.1 Características farmacológicas

Desde el punto de vista de su estructura química (figura 3), LEV es un derivado de la pirrolidina (S-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinaacetamida), en concreto, el enantiómero (S) del etil análogo de piracetam. Como derivado de la pirrolidina posee una estructura química similar a la de numerosos noótropos, como por ejemplo piracetam (figura 4) (18;21;25), aunque no guarda relación estructural con los antiepilépticos clásicos.



**Figura 3.** Estructura química de levetiracetam.



**Figura 4.** Estructura química de piracetam.

Su fórmula empírica y peso molecular son, respectivamente,  $C_8H_{14}N_2O_2$  y 170,21 gramos/mol. Como características organolépticas destacan su sabor amargo y olor tenue.

Levetiracetam está comercializado como comprimidos recubiertos de 250, 500, 750 y 1000 mg, como solución oral de 100 mg/mL y como solución para perfusión intravenosa 100 mg/mL.

### 1.2.1.1 Propiedades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de LEV se detallan a continuación y quedan recogidas en la tabla 3.

#### i) Absorción:

Levetiracetam es rápida y casi completamente (>95%) absorbido tras su ingestión oral. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración ( $t_{max}$ ).

Tras la administración de una única dosis a voluntarios sanos, tanto la  $C_{max}$  como el área bajo la curva de concentración (AUC) mostraron linealidad en el rango de 500-5.000 mg (18;21). Su  $t_{max}$  se ve incrementada en pacientes con fallo renal, por lo que es necesario realizar un ajuste de dosis (34).

La absorción oral de LEV no se ve afectada de forma significativa por la ingestión de alimentos, aunque el grado de absorción parece que puede verse enlentecido (21). De hecho, en un estudio se observó una modesta reducción del 27% en el valor de  $C_{max}$  cuando se administraba de manera conjunta con nutrición enteral (35;36).

La absorción es independiente de los transportadores de múltiples fármacos como glicoproteína P (Pgp) o la proteína de la familia resistente a múltiples fármacos (MRP) como MRP1 y MRP2 (18).

*ii) Distribución y unión a proteínas plasmáticas*

Su volumen de distribución (Vd) es de 0,5-0,7 L/kg, cercano al volumen plasmático, y se une mínimamente a proteínas plasmáticas (21).

En estudios multidosis LEV mostró una farmacocinética lineal, alcanzando el estado de equilibrio estacionario tras dos días de tratamiento.

No se dispone de datos de distribución tisular, pero se ha visto que LEV penetra fácil y rápidamente en el líquido cefalorraquídeo con valores de  $t_{max}$  de 3-5 horas (37).

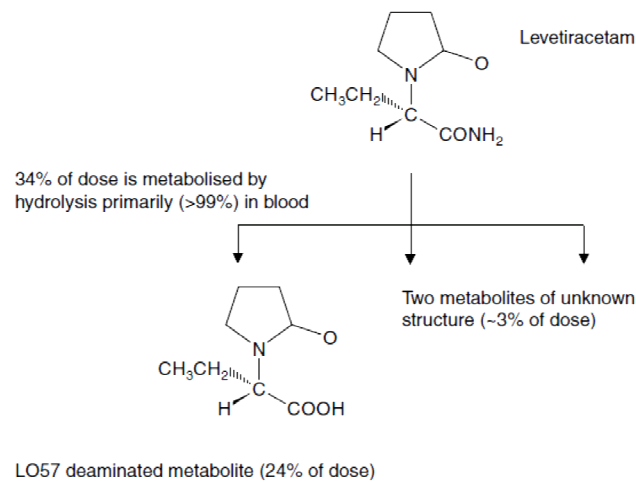
En el estudio de un caso, se observó que LEV se puede acumular en la leche materna (38), ya que las concentraciones de LEV en la leche materna eran tres veces mayores que la observada en el suero de la madre. El fármaco fue aún detectable en el suero del niño 96 horas después de que la madre había dejado de amamantar.

*iii) Eliminación*

Levetiracetam se elimina predominantemente por excreción renal. Aproximadamente el 66% de la dosis administrada es excretada de forma inalterada en orina mientras que el 34% del LEV es metabolizado. Según los estudios pre-comercialización el metabolismo de LEV no incluye el citocromo P450 (18;21).

La principal ruta metabólica se dice que es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida para producir tres metabolitos farmacológicamente inactivos; un metabolito primario derivado del ácido carboxílico (L057 que se corresponde con 24%) y dos metabolitos minoritarios (3% de la dosis), uno formado por la hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis) y otro por la apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros compuestos no conocidos representan en 0,6% de la dosis (figura 5).





**Figura 5.** Estructura química de Levetiracetam y su metabolito inactivo L057. Tomado de Patsalos PN. *Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-24.

Levetiracetam se excreta predominantemente por vía renal; la excreción por vía fecal supone sólo el 0,3% de la dosis administrada. El aclaramiento renal de levetiracetam es de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (0,6 mL/min/Kg), lo que indica excreción por filtración glomerular y posterior reabsorción tubular parcial. El aclaramiento renal del metabolito primario L057 es de aproximadamente 210 ml/min/Kg (4,2 mL/min/Kg), lo que indica secreción tubular activa asociada a la filtración glomerular (18).

Por tanto, el aclaramiento renal de LEV y de su metabolito L057 están directamente correlacionados con el aclaramiento de creatinina (CCr) (26;34).

La semivida de eliminación ( $t_{1/2\beta}$ ) según algunos autores es independiente de la dosis y del intervalo de administración. El sexo no tiene influencia importante en los valores de  $t_{1/2\beta}$  de levetiracetam, aunque tiende a ser más corta en las mujeres (7,4 horas [IC del 95%: 6,8-8,0]) que en los hombres (8,8 horas [IC del 95%: 8,1-9,7]) (35). En voluntarios sanos, los valores normales de  $t_{1/2\beta}$  son 6-8 horas (21).

### 1.2.1.2 Posología

De acuerdo a las instrucciones del fabricante, la dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día en aumentos graduales de 500 mg en cada dosis, cada dos o cuatro semanas. Igualmente, cuando la situación clínica lo requiera, las reducciones en las dosis deben ser de 500 mg dos veces al día cada dos o cuatro semanas (18;21;39).

En el momento del registro farmacéutico, las recomendaciones de ajuste posológico abarcaban las siguientes situaciones:

- Disfunción hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática (IH) no requieren ajuste de dosis de levetiracetam. Únicamente conviene considerar el efecto que el fallo hepático grave tiene sobre la creatinina sérica que puede llevar a sobreestimar el aclaramiento de creatinina del paciente.

- Disfunción renal

En la siguiente tabla se muestra el ajuste posológico en insuficiencia renal (IR) recomendado en ficha técnica (39):

**Tabla 4:** Ajuste posológico en disfunción renal.

| Grupo   | Aclaramiento de creatinina* (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dosis y Frecuencia             |
|---|---|--------------------------------|
| Normal  | > 80  | 500 a 1500 mg dos veces al día |
| Leve  | 50 - 79   | 500 a 1000 mg dos veces al día |
| Moderada  | 30 - 49   | 250 a 750 mg dos veces al día  |
| Grave   | < 30  | 250 a 500 mg dos veces al día  |
| Pacientes con enfermedad terminal en diálisis** | -   | 500 a 1000 mg una vez al día   |

\*Estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault.

\*\*Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam. Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

- Ancianos:

El único ajuste de dosis en esta población se debe realizar en base a la función renal, no realmente por edad (39).

- Embarazadas:

La ficha técnica no incorpora ninguna recomendación posológica en esta población.

### 1.2.1.3 Propiedades farmacodinámicas

Su mecanismo de acción no está completamente dilucidado. Se cree que posee un mecanismo de acción único completamente distinto al de los antiepilépticos tradicionales. Estimula numerosos sistemas incluyendo el dopaminérgico, colinérgico y glutamatérgico. También parece que modula los receptores glutamatoamino-hidroximetil-isoxazoloopropionato (40).

Según lo descrito por Lynch y colaboradores en 2004 (41), parece que actúa sobre la proteína vesículo-sináptica SV2A localizada en las membranas presinápticas. El tipo de unión es reversible, saturable y altamente estereoespecífica. La acción de esta proteína es desconocida pero se ha relacionado con la modulación de la fusión de vesículas sinápticas (25;42). Una actividad anómala puede contribuir al inicio y propagación de crisis epilépticas. Al modular la actividad de SV2A, LEV controla la liberación de neurotransmisores, reduciendo así la excesiva actividad neuronal que desencadenan las crisis epilépticas (43).

Además, LEV parece actuar sobre el sistema gabaérgico (25), interaccionando con los receptores AMPA e inhibiendo los canales de calcio de tipo N. Al contrario que otros antiepilépticos, no actúa bloqueando los canales de sodio ni los canales de calcio tipo T o P (25). En cambio, hay cierta controversia sobre si actúa en los canales de calcio tipo L (42).

En cuanto al rango de referencia de LEV, el grupo de investigación para el cuidado de la epilepsia MINCEP (44) propuso como intervalo de referencia los valores comprendidos entre 12 - 46  $\mu\text{g/mL}$  (70 - 270  $\mu\text{mol/L}$ ). El límite inferior o punto de corte de este intervalo fue validado por Lancelin y colaboradores (45) en 2007, en un estudio realizado en 69 pacientes. En dicho trabajo, el análisis por curva ROC sugirió que la concentración de 11  $\mu\text{g/mL}$  era el punto de corte que permitía discernir entre pacientes *respondedores* y *no respondedores*. Dicha concentración mostró una sensibilidad del 73% y especificidad del 71% para clasificar pacientes respondedores.

Un reciente trabajo realizado por Stepanova y colaboradores (46) en 2014, centrado en pacientes adultos epilépticos, justifica el empleo de un rango terapéutico comprendido entre 20 - 40  $\mu\text{g/mL}$  para un mejor manejo de la epilepsia, sobre todo en el caso de LEV en monoterapia. El límite superior de 40  $\mu\text{g/mL}$ , aunque es inferior al propuesto anteriormente, conduce según estos

autores a que gran número de pacientes epilépticos reduzcan su número de crisis con muy baja presencia de efectos adversos.

### 1.2.2 Efectos adversos

Las reacciones adversas relacionadas con LEV son poco frecuentes y normalmente bien toleradas (48;49).

Los efectos adversos más frecuentemente notificados son (40):

- Astenia/Fatiga ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Somnolencia ( $\geq 1/10$ )
- Desórdenes neuropsiquiátricos (nerviosismo/Irritabilidad) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Leves manifestaciones vestibulocerebelares (mareos) ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Infecciones del tracto respiratorio (nasofaringitis) ( $\geq 1/10$ )

En un ensayo retrospectivo, el 34,3% de 629 pacientes manifestaron intolerancia a LEV en al menos una ocasión durante el periodo de estudio (30). La somnolencia, los desórdenes psiquiátricos y de comportamiento fueron los efectos adversos más comunes asociados con el tratamiento.

### 1.2.3 Interacciones farmacológicas

Levetiracetam presenta una eliminación predominantemente renal y por ello, su aclaramiento plasmático es marcadamente dependiente de la función renal y de la edad del paciente. Por tanto, teóricamente se puede esperar que presente pocas interacciones debido a su insignificante unión a proteínas plasmáticas (<10%) y su reducido metabolismo hepático (21;49).

Según la ficha técnica del fármaco, los datos de los ensayos clínicos realizados en adultos antes de la comercialización, indican que LEV no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos, a su vez, no influyen en la disposición de LEV (39).

En el caso del uso concomitante con *probenecid*, se ha comprobado que dicho fármaco (a dosis de 500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de LEV. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Se ha notificado que la administración concomitante de LEV y *metotrexato* disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y de LEV en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

#### 1.2.4 Controversias

Hay algunos aspectos de este fármaco que dificultan su manejo en la práctica clínica diaria.

Algunas de las características de LEV con las que irrumpió en la actividad asistencial, como su amplio espectro de acción, su fácil manejo o su seguridad (19;22), hicieron que, de manera relativamente rápida, se fuera situando como un tratamiento alternativo recomendable y, en poco tiempo, como el tratamiento idóneo en primera línea en algunas subpoblaciones como ancianos (50), embarazadas, o pacientes con insuficiencia hepática (51), entre otros. Estas poblaciones presentan características farmacocinéticas diferenciales que, en general, las hacen más vulnerables a efectos adversos o a efectos farmacológicos inesperados.

Existen grandes lagunas de conocimiento sobre el manejo apropiado de fármacos en estos pacientes y ello facilita que los prescriptores valoren la seguridad como una cualidad deseable en los medicamentos destinados a este tipo de enfermos. Ahora bien, si la mayor parte de los estudios clínicos iniciales excluyeron a estas poblaciones, ¿cómo es posible que se asumiera con tanta facilidad su empleo en las mismas?

Con el tiempo, se observó que el comportamiento de LEV se modificaba de forma clínicamente significativa según el trimestre de embarazo (33;52;53) y se constató, por tanto, que un gran número de embarazadas, en las que no se realizó monitorización farmacocinética, pudieron mantener concentraciones infraterapéuticas en suero más de la mitad del embarazo.

Al igual, el hecho de ser anciano, no condiciona necesariamente un aclaramiento menor, sino que probablemente las co-morbilidades que acompañan a la edad son las responsables de alteraciones en la disposición del fármaco (54-56).

De manera que con el tiempo, se empezaron a cuestionar algunos aspectos sobre el empleo óptimo de este fármaco, difíciles de contestar dada la escasez de estudios en el ámbito clínico habitual. Por citar algún ejemplo, algunas cuestiones planteadas serían, dada la eliminación predominantemente renal del LEV, ¿es necesario realizar un ajuste fijo en función del sexo? ¿La parte de eliminación metabólica que experimenta el fármaco podría llegar a anular las diferencias en el aclaramiento entre hombres y mujeres? ¿Esta fracción metabólica puede hacer al LEV sujeto u objeto de interacciones farmacológicas? ¿Cuál es en términos cuantitativos la influencia de la edad sobre el aclaramiento del levetiracetam?

Estas y otras cuestiones similares hacen necesario profundizar en los condicionantes existentes sobre la disposición de levetiracetam con objeto de obtener el máximo beneficio del tratamiento con un fármaco que oferta un mecanismo de acción novedoso junto a otras interesantes cualidades.



### 1.3 **Bibliografía**

- (1) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
- (2) Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
- (3) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- (4) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
- (5) Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guía Diagnóstica y terapéutica de la Sociedad Española de Neurología. [www.epilepsiasen.net](http://www.epilepsiasen.net). Accessed January 11, 2017.
- (6) Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970;11:102-13.
- (7) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.

- (8) Fisher RS, van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
- (9) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch LJ, Jansen F.E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. [www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf](http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents/ClassificationSeizureILAE-2016.pdf). Accessed July 7,2016.
- (10) Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:433-43.
- (11) Tasker JG, Dudek FE. Electrophysiology of GABA-mediated synaptic transmission and possible roles in epilepsy. *Neurochem Res*. 1991;16:251-62.
- (12) Stone TW. Subtypes of NMDA receptors. *Gen Pharmacol*. 1993;24:825-32.
- (13) Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68:326-37.
- (14) Garcia-Ramos R, Garcia PA, Masjuan J, Sanchez C, Gil A. Feen report on epilepsy in Spain. *Neurologia*. 2011;26:548-55.
- (15) Perucca E. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages. *The Drug Monit*. 2005;27;714-7.

- (16) Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia*. 1992;33 Suppl 4:S6-14.
- (17) Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367:1087-100.
- (18) Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:707-24.
- (19) Patsalos PN. New antiepileptic drugs. *Ann Clin Biochem*. 1999;36:10-9.
- (20) Patsalos PN. Some new developments in therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 1999;21:139.
- (21) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85:77-85.
- (22) Rubio M, Lizan L, Badia X, Escartin-Siquier AE, Lopez-Trigo J, Rufo-Campos M, et al. Cost-minimisation analysis of the pharmacological treatment of epilepsy in Spain. *Rev Neurol*. 2006;42:257-64.
- (23) Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B, Gergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. 2003;12:617-20.
- (24) Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008;70:607-16.

- (25) Lyseng-Williamson KA. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*. 2011;25:901-5.
- (26) French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia*. 2001;42:40-3.
- (27) Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42:24-7.
- (28) Gidal BE, Baltés E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res*. 2005;64:1-11.
- (29) Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 2007;48:1351-9.
- (30) Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2:473-81.
- (31) Perucca E, Gidal BE, Baltés E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res*. 2003;53:47-56.
- (32) Dahlin MG, Wide K, Ohman I. Age and comedications influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr Neurol*. 2010;43:231-5.
- (33) Tomson T, Palm R, Kallen K, Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48:1111-6.

- (34) Spengler DC, Montouris GD, Hohler AD. Levetiracetam as a possible contributor to acute kidney injury. *Clin Ther.* 2014;36:1303-6.
- (35) Perucca E, Gidal BE, Baltés E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 2003;53:47-56.
- (36) Fay MA, Sheth RD, Gidal BE. Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther.* 2005;27:594-8.
- (37) Edwards KR, Glantz MJ, Bator T, Button J. Levetiracetam levels in human cerebrospinal fluid: a controlled, dose ranging pharmacokinetic study (abstract). *Neurology.* 2005;62 Suppl 5:A118.
- (38) Kramer G, Hosli I, Glanzmann R, et al. Levetiracetam accumulation in human breast milk (abstract). *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 7:85.
- (39) Ficha técnica Keppra. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf). Accessed January 18, 2017.
- (40) Walker MC, Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther.* 1995;67:351-84.
- (41) Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9861-6.

- (42) Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol.* 2014;5:11.
- (43) Gillard M, Chatelain P, Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol.* 2006;536:102-8.
- (44) Leppik IE, Rarick JO, Walczak TS, et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: age effects. *Epilepsia.* 2002;43:240.
- (45) Lancelin F, Franchon E, Kraoul L, Garciau I, Brovedani S, Tabaouti K, et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam by high-performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet detection: preliminary observations on correlation between plasma concentration and clinical response in patients with refractory epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2007;29:576-83.
- (46) Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure.* 2014;23:371-6.
- (47) Verrotti A, Prezioso G, Di SF, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure.* 2015;31:49-55.
- (48) Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure.* 2003;12:136-40.

- (49) Otoul C, De SH, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:2111-5.
- (50) Brodie MJ, French JA. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5 Suppl 1:S65-S72.
- (51) Asconape JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:417-32.
- (52) Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure*. 2008;17:192-8.
- (53) Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2003;61(6 Suppl 2):S35-S42.
- (54) Gidal BE. Antiepileptic drug formulation and treatment in the elderly: biopharmaceutical consideration. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:299-311.
- (55) Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res*. 2006;68 Suppl 1:S49-S63.
- (56) Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53.









## 2. Objetivos

---



Con objeto de dar respuesta a algunos de los aspectos controvertidos o menos conocidos de levetiracetam, comentados en la introducción de este trabajo, se han planteado los siguientes **objetivos**:

1. Analizar la influencia del sexo, la edad y el peso de los pacientes epilépticos en la farmacocinética de levetiracetam.
2. Evaluar el efecto de la medicación concomitante en la disposición de levetiracetam.
3. Estudiar la efectividad y seguridad del tratamiento con levetiracetam en la práctica clínica diaria y evaluar la relación entre la exposición al fármaco y sus efectos, valorando la utilidad de la monitorización farmacocinética.









### 3. Desarrollo del trabajo de investigación

---



### 3.1 Artículo Primero: Influencia del sexo, la edad y el peso en la farmacocinética de levetiracetam

---



## **INFLUENCIA DEL SEXO, LA EDAD Y EL PESO EN LA FARMACOCINÉTICA DE LEVETIRACETAM**

### **3.1.1 Resumen**

#### ***Objetivo:***

Describir la influencia que el sexo, la edad y el peso ejercen sobre el aclaramiento de levetiracetam (LEV) en los pacientes epilépticos en el marco asistencial.

#### ***Material y Métodos:***

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al sexo, al peso (normopeso, sobrepeso y obeso) y a la edad (adulto joven: 16-30 años; adulto medio: 31-50 años, adulto avanzado: 51-64 años y anciano:  $\geq 65$  años). Se comparó el aclaramiento oral aparente de LEV (LEV CL/F) entre los distintos grupos creados en base a estas variables.

#### ***Resultados:***

Se incluyeron 238 valores de concentraciones basales de LEV en estado de equilibrio estacionario correspondientes a 156 pacientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el LEV CL/F entre hombres y mujeres [4,79 (1,84) vs. 4,13 (1,64) L/h,  $p=0,022$ ], que dejaron de apreciarse cuando los resultados se normalizaron por peso [60,64 (24,90) vs. 64,10 (28,87) mL/h/Kg;  $p=0,58$ ], por lo que el tamaño orgánico podría ser la causa de las diferencias inicialmente observadas. El peso de las mujeres fue un 17% menor que el de los hombres. A medida que se incrementa la edad, el LEV CL/F estimado fue menor, de forma similar a lo acontecido con el aclaramiento de creatinina (CCr), encontrándose diferencias de hasta el 30% en este parámetro entre los ancianos y el resto de grupos de edad. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas al comparar el LEV CL/F en L/h entre los distintos grupos de peso, pero sí las hubo al expresarlo en mL/h/Kg, observándose una reducción progresiva del mismo.

Se confirmó la importante influencia de la función renal sobre el LEV CL/F, observándose una correlación positiva y significativa entre el CCr y el LEV CL/F (L/h y mL/h/Kg). Se observó un aumento en el CCr al ir incrementando el peso tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, el LEV CL/F (L/h) se mantuvo estable, con una ligera tendencia a ir aumentando de forma paralela al peso en los hombres y con una tendencia opuesta en las mujeres.

***Conclusiones:***

Tanto el sexo, como la edad y como el peso afectan al LEV CL/F repercutiendo sobre el esquema posológico individual necesario para la consecución del objetivo terapéutico. Se observó un efecto paradójico en el grupo de mujeres ancianas obesas.

**PALABRAS CLAVE:**

Levetiracetam; sexo; edad; peso; farmacocinética.

### 3.1.2 Introducción

Levetiracetam (LEV) fue aprobado en septiembre del año 2000 como “terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria” (1), aunque en la actualidad también se emplea en monoterapia, en adultos y niños mayores de 16 años con epilepsia de nuevo diagnóstico.

Se introdujo en la práctica clínica apodado como “antiepiléptico ideal”, ya que según los estudios pivotaes (2-4) y algunos otros estudios inicialmente publicados (5), presentaba un perfil farmacocinético/farmacodinámico favorable en comparación con los antiepilépticos clásicos (1;6;7). Ello, entre otros motivos, ha facilitado que su empleo se haya extendido notablemente durante los últimos años.

La percepción de seguridad que, en general, se tiene de este fármaco, hace que LEV no sea sujeto habitual de monitorización farmacocinética en los hospitales.

Los estudios realizados en poblaciones especiales (8) como niños (9), ancianos (10) o embarazadas (11) son escasos y aunque en todos ellos se ha evidenciado la necesidad de su monitorización farmacocinética, no han servido para instaurar su monitorización rutinaria.

Por todo ello, se considera necesario el estudio de su comportamiento farmacocinético en la práctica asistencial rutinaria, con el objetivo de analizar los factores que puedan incidir de forma significativa sobre su farmacocinética y su farmacodinamia y así contribuir a mejorar su empleo.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia del sexo, la edad y el peso en el aclaramiento de levetiracetam en pacientes diagnosticados de epilepsia con la intención de obtener información que pueda repercutir en su mejor empleo.

### 3.1.3 Pacientes, material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes adultos diagnosticados de epilepsia en tratamiento con LEV y que cumplieran los criterios de inclusión que se detallan más adelante. Las determinaciones analíticas y los informes farmacocinéticos se realizaron por la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia. El periodo de reclutamiento fue desde junio de 2007 hasta diciembre de 2013. Los criterios de inclusión fueron: edad > 16 años, en tratamiento con LEV durante al menos un mes, y de los que se dispusiera de una o más determinaciones de concentración sérica basal (LEV  $C_0$ ) del fármaco en estado de equilibrio estacionario. La extracción del suero se realizó antes de la primera toma de la mañana. Se excluyeron los pacientes considerados como no adherentes y/o de adherencia dudosa al tratamiento y aquellos que recibían medicación concomitante con inductores conocidos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina).

Las variables recogidas fueron: edad (años), sexo, talla (cm), peso (Kg), índice de masa corporal (IMC) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), creatinina sérica (mg/dL), pauta de LEV (mg/día) e intervalo de dosificación (h), forma farmacéutica, duración de la pauta, fecha y hora de la medición, LEV  $C_0$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), diagnóstico, tipo y frecuencia de crisis y reacciones adversas.

El aclaramiento oral aparente de levetiracetam (LEV CL/F) se calculó de acuerdo a las ecuaciones 1 y 2, según se expresara en L/h o mL/h/Kg, respectivamente.

Ecuación 1: LEV CL/F (L/h) = [Dosis/día (mg/día) x 1 día / 24h] / [LEV  $C_0$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )]

Ecuación 2: LEV CL/F (mL/h/Kg) = [Dosis/día (mg/Kg/día) x 1 día / 24h] / [LEV  $C_0$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) x 1L/1000mL]



Los pacientes se clasificaron según el sexo (varones y mujeres) y dentro de cada uno de estos grupos en función de su peso. Se seleccionaron tres grupos de peso tomando como base la clasificación de la OMS según el índice de masa corporal (IMC); normopeso (IMC: 18,5 - 24,99), sobrepeso (IMC: 25 - 29,99) y obeso (IMC:  $\geq 30$ ). Cada categoría de sexo/peso a su vez, se subdividió de acuerdo a la edad en cuatro subgrupos: adulto joven (16 - 30 años), adulto medio (31 - 50 años), adulto avanzado (51 - 64 años) y anciano ( $\geq 65$  años).

La cuantificación de las LEV  $C_0$  se realizó por cromatografía líquida de alta resolución según la técnica descrita en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia (12).

Los tamaños muestrales que se indican en todas las tablas y figuras del trabajo hacen referencia al número de concentraciones recogidas y no al número de pacientes, dado el espaciamiento entre las extracciones en cada paciente ( $\geq 6$  meses) y su variabilidad intraindividual.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata<sup>®</sup> v.12.0. Las variables cuantitativas se describieron como media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DE), en el caso de seguir una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico, cuando no fue así. Las variables cualitativas se describieron como porcentajes. La normalidad se valoró mediante el test de Shapiro – Wilk, el examen visual, la valoración de la asimetría y la curtosis. Para muestras normales se utilizó inferencia estadística paramétrica, y en caso contrario, no paramétrica.

Las diferencias entre el LEV CL/F entre los distintos grupos creados se analizaron por la prueba de t de student de doble cola o el análisis de la varianza (ANOVA) según se valoraran dos o más grupos y la variable a analizar siguiera una distribución normal y utilizando *Scheffé* como prueba de contraste post hoc. De no seguir dicha distribución, el análisis se realizó mediante *Test de Kruskal - Wallis* en el caso de comparaciones múltiples y el *Test de Mann Whitney* para las comparaciones dos a dos. La significación se estableció para  $p < 0,05$ . Las

variables fueron representadas en *diagramas de cajas*, como mediana y rango intercuartílico.

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para el LEV CL/F, valorando la introducción progresiva de las variables con una significación de  $p=0,05$ .

### **3.1.4 Resultados**

Se reclutaron 156 pacientes de los que dispuso de un total de 238 LEV  $C_0$  (53 % Hombres).

En las tablas 1 y 2, se muestran los resultados de la edad, peso e IMC en los distintos subgrupos descritos en la metodología. Con objeto de simplificar la lectura de los resultados se decidió dividirlos en función del sexo. Así, la tabla 1 hace referencia a los varones (número de LEV  $C_0= 126$ ) y la tabla 2 a las mujeres (número de LEV  $C_0= 112$ ).

La media (DE) de peso en los varones fue de 80,64 (13,17) Kg y en las mujeres fue de 66,95 (13,53) Kg, siendo un 17% inferior el de éstas últimas ( $p=0,000$ ). Para cada uno de los grupos de edad, tanto en hombres como en mujeres, no se observaron diferencias significativas ni en el peso ni en el IMC.

La dosis terapéutica inicial recomendada de LEV es de 500 mg dos veces al día y dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día, en aumentos graduales quincenales o mensuales de 500 mg en cada dosis (1). Según los resultados de diversos ensayos, se estableció un rango de dosis que comprende entre 1.000 y 3.000 mg/día (13).

En este trabajo, la dosis media (DE) diaria en los varones fue de 2.009,92 (844,04) mg. En las mujeres, la dosis media (DE) diaria fue de 1.926,78 (879,34) mg. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,44$ ). En todos los casos la administración fue vía oral y la forma farmacéutica fue de comprimidos.

**Tabla 1:** Características demográficas y antropométricas de la población de pacientes masculina (n=126).

| Rango Peso           | Rango Edad                      | n          | Edad (años)<br>$\bar{X}$ (DE) | Peso (Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) | IMC (Kg/m <sup>2</sup> )<br>$\bar{X}$ (DE) |
|----------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Normopeso</b>     | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 14         | 24,43 (4,73)                  | 67,17 (7,92)                | 21,51 (1,75)                               |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 17         | 38,17 (5,58)                  | 69,14 (5,72)                | 22,72 (1,40)                               |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 3          | 56,66 (4,61)                  | 67,06 (3,57)                | 23,20 (1,24)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 6          | 74,66 (11,07)                 | 70,61 (2,71)                | 24,06 (0,69)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>40</b>  | <b>40,22 (18,21)</b>          | <b>68,52 (6,13)</b>         | <b>22,54 (1,66)</b>                        |
| <b>Sobrepeso</b>     | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 9          | 19,22 (3,19)                  | 80,27 (6,57)                | 27,72 (1,37)                               |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 15         | 44,20 (6,43)                  | 83,58 (8,10)                | 27,56 (1,37)                               |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 19         | 56,11 (3,72)                  | 83,93 (6,81)                | 28,18 (1,25)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 15         | 74,53 (8,16)                  | 79,88 (5,49)                | 27,36 (1,36)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>58</b>  | <b>52,07 (18,90)</b>          | <b>82,23 (6,91)</b>         | <b>27,74 (1,34)</b>                        |
| <b>Obeso</b>         | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 4          | 22,75 (4,92)                  | 95,15 (2,33)                | 31,11 (0,69)                               |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 14         | 41,86 (4,77)                  | 96,4 (19,97)                | 34,34 (2,77)                               |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 5          | 58,20 (3,56)                  | 99,82 (2,02)                | 32,96 (1,87)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 5          | 70,80 (5,63)                  | 89,41 (3,13)                | 32,61 (1,89)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>28</b>  | <b>47,21 (15,78)</b>          | <b>94,68 (14,85)</b>        | <b>33,32 (2,48)</b>                        |
| <b>TOTAL VARONES</b> |                                 | <b>126</b> | <b>47,23 (18,62)</b>          | <b>80,64 (13,17)</b>        | <b>27,33 (4,30)</b>                        |

$\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar); IMC: Índice de Masa Corporal; n: número de concentraciones.

**Tabla 2:** Características demográficas y antropométricas de la población de pacientes femenina (n=112).

| Rango Peso           | Rango Edad                      | n          | Edad (años)<br>$\bar{X}$ (DE) | Peso (Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) | IMC (Kg/m <sup>2</sup> )<br>$\bar{X}$ (DE) |
|----------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Normopeso</b>     | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 20         | 22,55 (5,34)                  | 56,86 (7,52)                | 20,78 (2,01)                               |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 15         | 43,20 (12,17)                 | 60,04 (6,76)                | 22,32 (2,04)                               |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 13         | 55,15 (3,69)                  | 57,29 (6,07)                | 21,49 (1,60)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 11         | 73 (6,06)                     | 55,22 (6,11)                | 21,51 (2,63)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>59</b>  | <b>44,39 (20,00)</b>          | <b>57,44 (6,81)</b>         | <b>21,46 (2,10)</b>                        |
| <b>Sobrepeso</b>     | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 10         | 22,30 (5,14)                  | 71,47 (2,84)                | 26,11 (1,00)                               |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 8          | 38,62 (6,61)                  | 73,35 (7,78)                | 28,04 (1,33)                               |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 5          | 58,60 (5,03)                  | 77 (11,92)                  | 27,99 (0,63)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 14         | 74,50 (7,66)                  | 71,14 (4,98)                | 27,56 (1,27)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>37</b>  | <b>50,48 (22,90)</b>          | <b>72,50 (6,52)</b>         | <b>27,33 (1,35)</b>                        |
| <b>Obeso</b>         | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 1          | 28                            | 93                          | 31,07                                      |
|                      | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 1          | 47                            | 88,6                        | 36,41                                      |
|                      | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 9          | 60,33 (2,96)                  | 93,86 (8,82)                | 34,98 (2,88)                               |
|                      | Anciano<br>(≥65 años)           | 5          | 70,80 (4,92)                  | 80,08 (10,98)               | 33,17 (4,68)                               |
| <b>TOTAL</b>         |                                 | <b>16</b>  | <b>60,75 (11,36)</b>          | <b>89,17 (10,74)</b>        | <b>34,26 (3,46)</b>                        |
| <b>TOTAL MUJERES</b> |                                 | <b>112</b> | <b>48,74 (20,71)</b>          | <b>66,95 (13,34)</b>        | <b>25,23 (5,03)</b>                        |

$\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar); IMC: Índice de Masa Corporal; n: número de concentraciones.

En la tabla 3 se muestran las dosis diarias recibidas y las LEV C<sub>0</sub> en varones y mujeres de los distintos grupos de peso y edad mencionados. La tabla 4 contiene los resultados de LEV CL/F expresado en distintas unidades siguiendo la misma disposición.

**Tabla 3:** Dosis diarias y concentraciones séricas basales de levetiracetam según el peso, la edad y el sexo.

| Rango Peso       | Rango Edad                      | n<br>(V/M)     | Dosis/día (mg) (V/M)<br>$\bar{X}$ (DE) |                          | LEV C <sub>0</sub> (µg/mL) (V/M)<br>$\bar{X}$ (DE) |                     |
|------------------|---------------------------------|----------------|--|--------------------------|--|---------------------|
|                  |                                 |                | VARONES                                | MUJERES                  | VARONES  | MUJERES             |
| <b>Normopeso</b> | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 14/20          | 2.107,14 (711,94)                      | 2.075 (1.103,52)         | 17,62 (7,35)                                       | 21,08 (9,30)        |
|                  | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 17/15          | 2.147,06 (655,85)                      | 2.233,33 (562,73)        | 19,48 (6,77)                                       | 21,35 (6,51)        |
|                  | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 3/13           | 833,33 (288,67)                        | 1.846,15 (554,70)*       | 15,91 (8,66)                                       | 19,57 (9,33)        |
|                  | Anciano<br>(≥65 años)           | 6/11           | 1.583,33 (491,59)                      | 1.659,09 (726,91)        | 21,23 (15,70)                                      | 23,27 (10,46)       |
| <b>TOTAL</b>     |                                 | <b>40/59</b>   | <b>1.950,00 (723,25)</b>               | <b>1.987,28 (820,56)</b> | <b>19,15 (9,02)</b>                                | <b>21,33 (8,78)</b> |
| <b>Sobrepeso</b> | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 9/10           | 2.666,66 (1.204,75)                    | 2.345 (1.106,79)         | 19,02 (10,77)                                      | 21,21 (10,17)       |
|                  | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 15/8           | 1.950 (599,11)                         | 2.500 (965,62)           | 16,22 (4,79)                                       | 22,81 (9,51)        |
|                  | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 19/5           | 1.842,11 (817,39)                      | 1.700 (974,68)           | 16,99 (6,26)                                       | 17,22 (11,06)       |
|                  | Anciano<br>(≥65 años)           | 15/14          | 1.533,33 (743,22)                      | 1.482,14 (736,84)        | 19,18 (6,83)                                       | 20,86 (8,33)        |
| <b>TOTAL</b>     |                                 | <b>58/37</b>   | <b>1.918,10 (880,33)</b>               | <b>1.966,23 (996,81)</b> | <b>17,67 (6,88)</b>                                | <b>20,88 (9,16)</b> |
| <b>Obeso</b>     | Adulto joven<br>(16-30 años)    | 4/1            | 3.000 (1.414,21)                       | 3.000                    | 22,55 (5,55)                                       | 33,4                |
|                  | Adulto medio<br>(31-50 años)    | 14/1           | 2.321,43 (799,21)                      | 3.000                    | 18,93 (5,92)                                       | 28,6                |
|                  | Adulto avanzado<br>(51-64 años) | 5/9            | 1.800 (447,21)                         | 1.666,67 (612,37)        | 19,35 (4,05)                                       | 16,97 (7,77)        |
|                  | Anciano<br>(≥65 años)           | 5/5            | 2.300 (974,68)                         | 950 (111,81)             | 24,04±13,13  | 13,68 (6,38)        |
| <b>TOTAL</b>     |                                 | <b>28/16</b>   | <b>2.321,43 (904,86)</b>               | <b>1.609,37 (779,79)</b> | <b>20,43 (7,26)</b>                                | <b>17,69 (8,55)</b> |
| <b>TOTAL</b>     |                                 | <b>126/112</b> | <b>2.009,92 (844,04)</b>               | <b>1.926,78 (879,34)</b> | <b>19,24 (8,59)</b>                                | <b>20,89 (9,69)</b> |

V: Varón; M: Mujer;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar); LEV C<sub>0</sub>: Concentración sérica basal de levetiracetam; n: número de concentraciones.

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar varones y mujeres.

**Tabla 4:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam (L/h y mL/h/Kg) según el peso, la edad y el sexo.

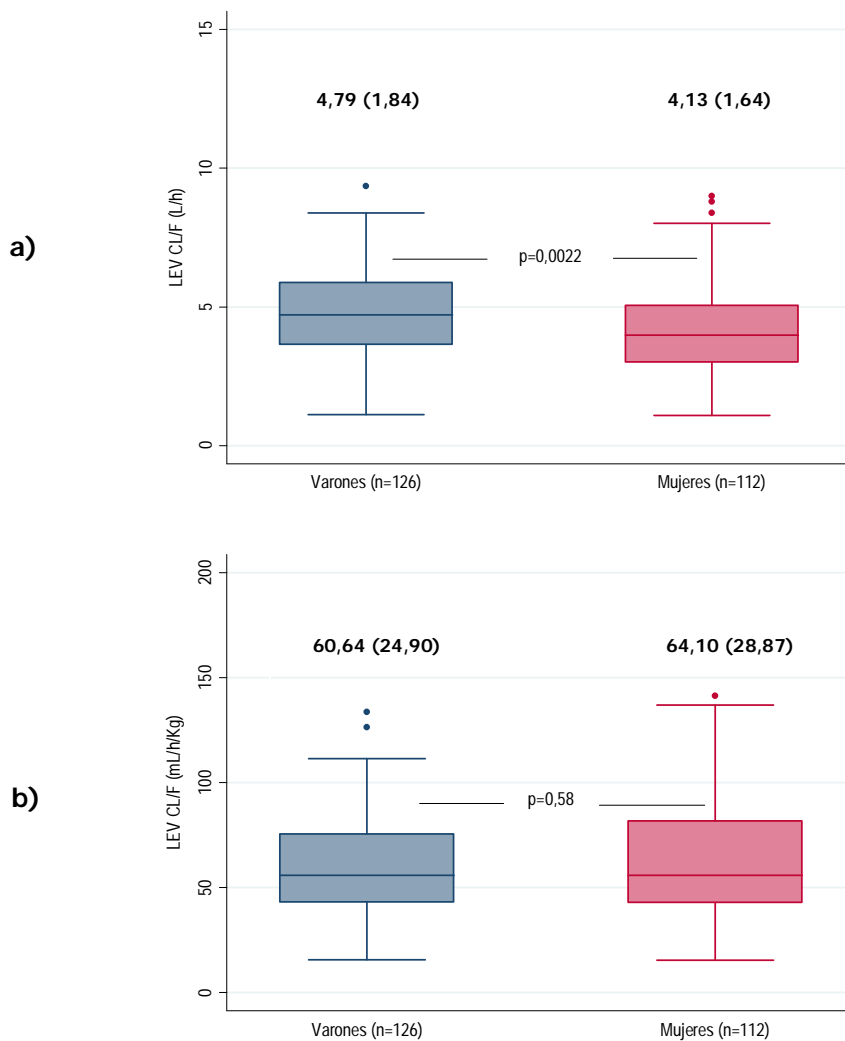
| Rango Peso       | Rango Edad                   | n (V/M)        | LEV CL/F (L/h)<br>$\bar{X}$ (DE) |                     | LEV CL/F (mL/h/Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) |                       |
|------------------|------------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                  |                              |                | VARONES                          | MUJERES             | VARONES                              | MUJERES               |
| <b>Normopeso</b> | Adulto joven (16-30 años)    | 14/20          | 5,27 (1,17)                      | 4,32 (1,63)*        | 79,31 (19,19)                        | 76,86 (28,58)         |
|                  | Adulto medio (31-50 años)    | 17/15          | 4,85 (1,49)                      | 4,60 (1,40)         | 70,53 (23,37)                        | 78,14 (26,66)         |
|                  | Adulto avanzado (51-64 años) | 3/13           | 4,43 (0,69)                      | 4,59 (2,01)         | 66,34 (10,88)                        | 80,23 (32,85)         |
|                  | Anciano ( $\geq 65$ años)    | 6/11           | 3,98 (2,93)                      | 3,15 (1,76)         | 56,65 (41,79)                        | 58,0 (33,57)          |
| <b>TOTAL</b>     |                              | <b>40/59</b>   | <b>4,68 (1,76)</b>               | <b>4,24 (1,76)</b>  | <b>68,95 (26,86)</b>                 | <b>74,42 (30,34)</b>  |
| <b>Sobrepeso</b> | Adulto joven (16-30 años)    | 9/10           | 6,66 (3,22)                      | 4,62 (1,61)*        | 83,42 (39,50)                        | 65,35 (25,33)         |
|                  | Adulto medio (31-50 años)    | 15/8           | 5,12 (1,27)                      | 4,81 (1,47)         | 61,62 (15,74)                        | 66,89 (24,61)         |
|                  | Adulto avanzado (51-64 años) | 19/5           | 4,72 (1,81)                      | 4,62 (2,43)         | 56,22 (21,07)                        | 59,67 (27,96)         |
|                  | Anciano ( $\geq 65$ años)    | 15/14          | 3,52 (1,41)                      | 3,03 (1,37)         | 44,47 (19,21)                        | 42,70 (19,72)         |
| <b>TOTAL</b>     |                              | <b>58/37</b>   | <b>4,82 (2,09)</b>               | <b>4,06 (1,75)</b>  | <b>58,80 (25,03)</b>                 | <b>56,35 (25,03)</b>  |
| <b>Obeso</b>     | Adulto joven (16-30 años)    | 4/1            | 5,38 (1,37)                      | 4,74                | 56,62 (14,71)                        | 50,24                 |
|                  | Adulto medio (31-50 años)    | 14/1           | 5,18 (1,15)                      | 4,37                | 54,89 (13,56)                        | 49,33                 |
|                  | Adulto avanzado (51-64 años) | 5/9            | 4,00 (1,37)                      | 4,25 (0,79)         | 40,07 (13,41)                        | 45,25 (4,58)          |
|                  | Anciano ( $\geq 65$ años)    | 5/5            | 4,67 (1,90)                      | 3,27 (1,16)         | 54,89 (13,56)                        | 41,33 (16,02)         |
| <b>TOTAL</b>     |                              | <b>28/16</b>   | <b>4,91 (1,37)</b>               | <b>3,91 (0,96)*</b> | <b>52,58 (15,76)</b>                 | <b>43,97 (10,26)*</b> |
| <b>TOTAL</b>     |                              | <b>126/112</b> | <b>4,79 (1,84)</b>               | <b>4,13 (1,64)*</b> | <b>60,64 (24,90)</b>                 | <b>64,10 (28,87)</b>  |

V: Varón; M: Mujer;  $\bar{X}$  (DE): Media  $\pm$  Desviación estándar; LEV CL/F: Aclaramiento oral aparente de levetiracetam; ns: no significativo; n: número de concentraciones.

\*Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar varones y mujeres.

### Influencia del sexo

Valorando a los pacientes en función del sexo sin consideración de edad ni peso, se observaron diferencias significativas en el LEV CL/F entre hombres y mujeres ( $p=0,022$ ) cuando éste se expresó como L/h, tal y como se muestra en la figura 1a. Estas diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas, cuando el parámetro farmacocinético se normalizó en base al peso (figura 1b).



**Figura 1:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam (*LEV CL/F*) en L/h (a) y en mL/h/Kg (b) en función del sexo.

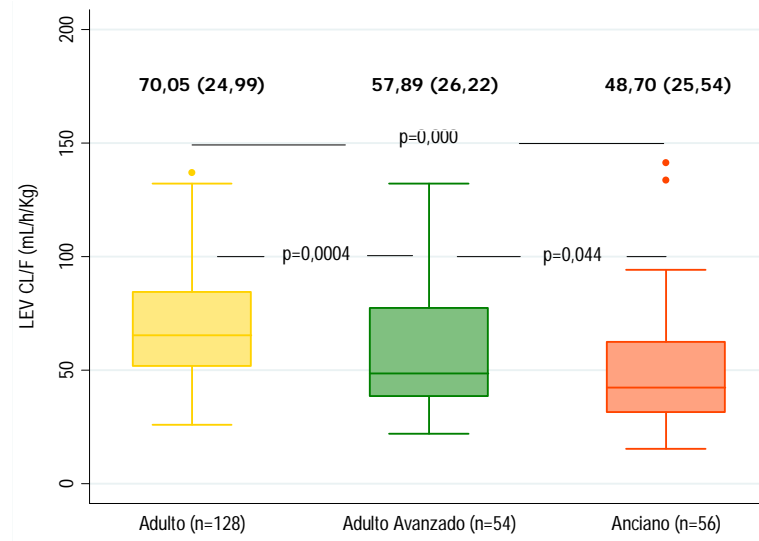
### Influencia de la edad

La media (DE) del LEV CL/F normalizado por peso en adultos jóvenes, adultos medios, adultos avanzados y ancianos fue de 74,46 (27,67) mL/h/Kg, 66,40 (22,08) mL/h/Kg, 57,89 (26,22) mL/h/Kg y 48,70 (25,54) mL/h/Kg, respectivamente.

A excepción de los grupos adultos medios y adultos jóvenes entre los que no se observaron diferencias estadísticamente significativas, los grupos restantes mostraron diferencias estadísticamente significativas en el LEV CL/F tal y como se muestra en la figura 2. Por ello, se decidió formar un nuevo grupo de edad denominado "adulto" que reunió a los adultos jóvenes y adultos medios, siendo el LEV CL/F en el nuevo grupo de 70,05 (24,99) mL/h/Kg. Los ancianos presentaron un LEV CL/F un 30% inferior al de los adultos.

Cuando el LEV CL/F se expresó en L/h, los resultados para el grupo adulto, adulto avanzado y anciano fueron de 4,96 (1,64) L/h, 4,41 (1,74) L/h y 3,46 (1,70) L/h, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en todas las comparaciones (adulto vs. adulto avanzado [p=0,019]; adulto vs. anciano [p=0,000] y adulto avanzado vs. anciano [p=0,021]).





**Figura 2:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam ( $LEV\ CL/F$ ) en mL/h/Kg en los distintos grupos de edad.

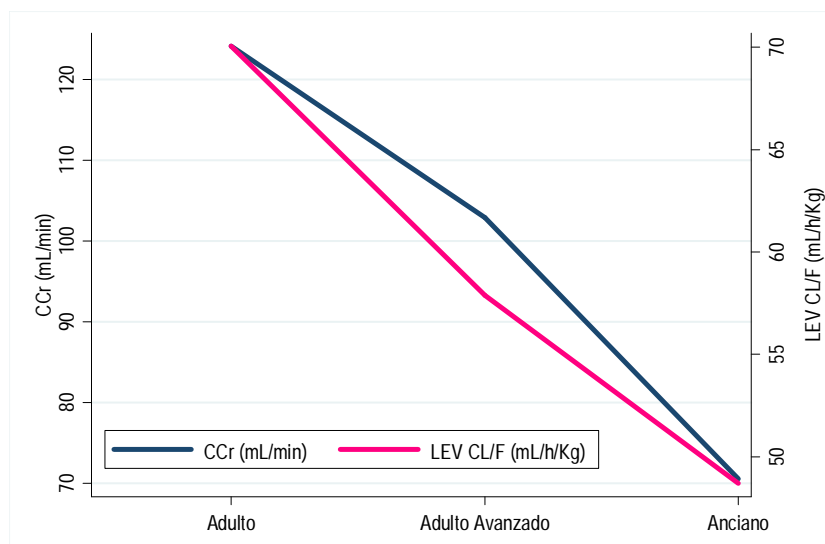
Debido a que el  $LEV\ CL/F$  está relacionado con el aclaramiento de creatinina (CCr), se comparó este último entre los distintos grupos de edad, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de ancianos y los restantes grupos ( $p=0,000$ ). (Tabla 5). De manera similar a lo observado en el  $LEV\ CL/F$ , los ancianos presentaron un CCr aproximadamente un 43 % inferior al de los adultos.

**Tabla 5:** Aclaramiento de creatinina en mL/min y aclaramiento oral aparente de levetiracetam en mL/h/Kg según el grupo de edad.

|                        | CCr (mL/min)<br>$\bar{X}$ (DE) | LEV CL/F (mL/h/Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Adulto</b>          | 124,10 (36,33)                 | 70,05 (24,99)                        |
| <b>Adulto avanzado</b> | 102,91 (26,42)                 | 57,89 (26,23)                        |
| <b>Anciano</b>         | 70,57 (26,07)                  | 48,70 (25,23)                        |

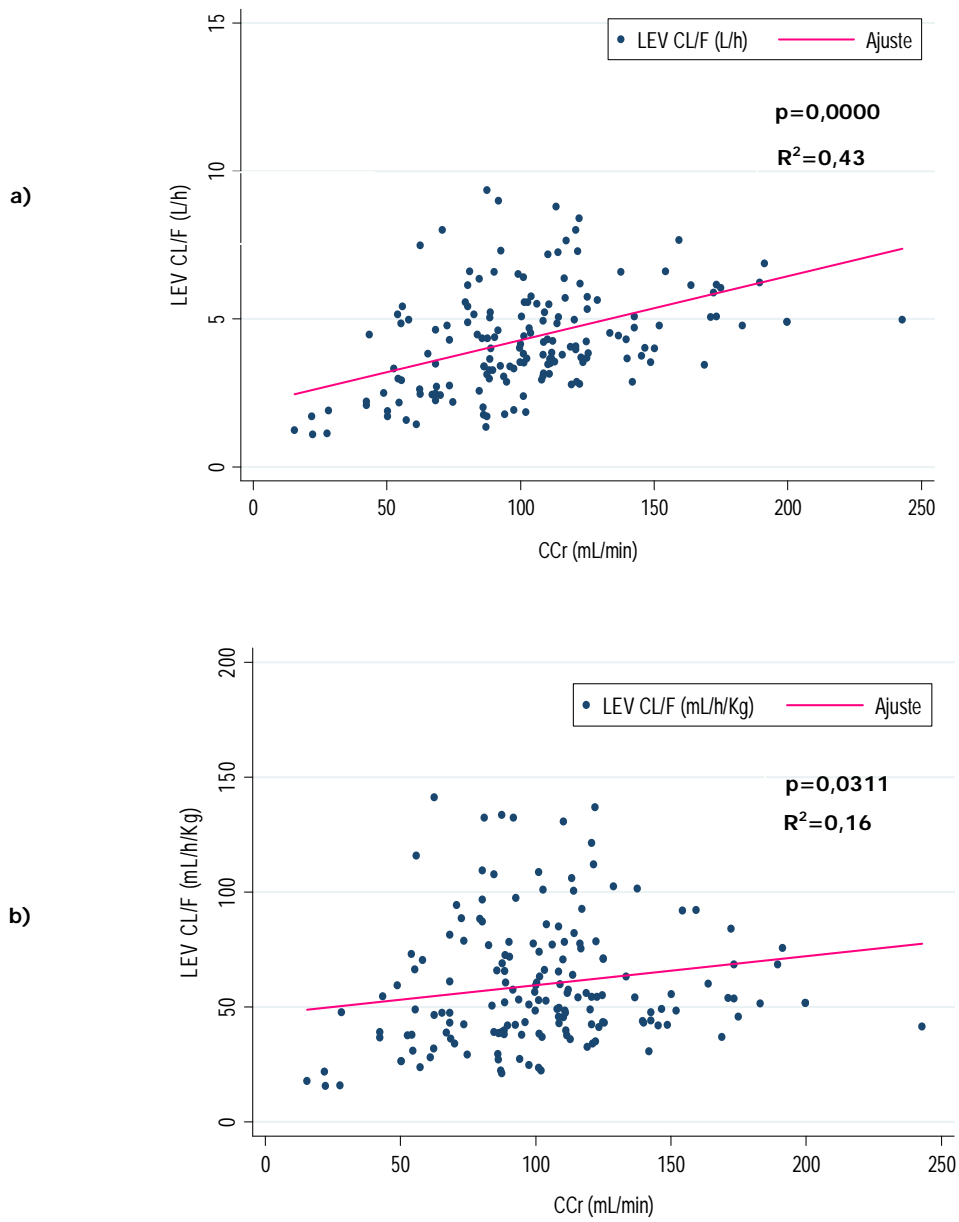
CCr: Aclaramiento de creatinina;  $LEV\ CL/F$ : Aclaramiento oral aparente de levetiracetam;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar).

La relación entre el CCr (mL/min) y el LEV CL/F (mL/h/Kg) fue directamente proporcional tal y como se puede apreciar en las figuras 3 y 4.



**Figura 3:** Relación entre el aclaramiento oral aparente de levetiracetam (*LEV CL/F*) en mL/h/Kg y el aclaramiento de creatinina (*CCr*) en mL/min según el grupo de edad.

Como ya se ha comentado, todos los pacientes fueron sometidos a monitorización farmacocinética, por lo que, en todos ellos se buscó alcanzar una concentración basal terapéutica. Por ello, no sorprende que ya que los pacientes ancianos presentaron un LEV CL/F un 30% inferior, también recibieran una media de dosis un 30% inferior a la de los pacientes adultos. La dosis media (DE) en ancianos fue de 1.566,96 (737,76) mg frente a la de adultos que fue de 2.251,95 (878,15) mg ( $p=0,000$ ).



**Figura 4:** Relación entre el aclaramiento oral aparente de levetiracetam ( $LEV\ CL/F$ ) en L/h (a) y en mL/h/Kg (b), y el aclaramiento de creatinina ( $CCr$ ) en mL/min.

### Influencia del peso

En la siguiente tabla se recogen los datos de peso, LEV CL/F y CCr de los pacientes en función de los distintos grupos de peso sin hacer distinción por sexo.

**Tabla 6:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam (L/h y mL/h/Kg) y aclaramiento de creatinina (mL/min) según el grupo de peso.

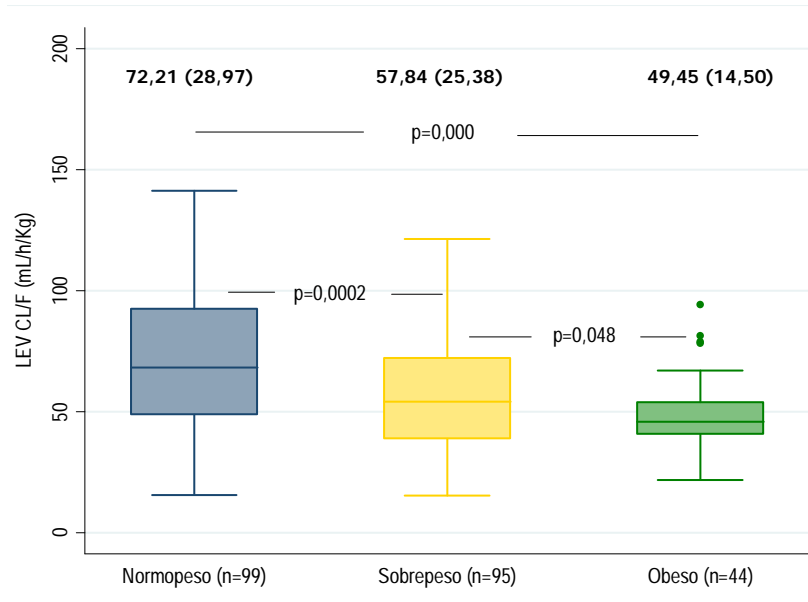
|                  | Peso (Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) | LEV CL/F (L/h)<br>$\bar{X}$ (DE) | LEV CL/F (mL/h/Kg)<br>$\bar{X}$ (DE) | CCr (mL/min)<br>$\bar{X}$ (DE) |
|------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Normopeso</b> | 61,92 (8,50)                | 4,42 (1,75)                      | 72,21 (28,97)                        | 92,04 (29,21)                  |
| <b>Sobrepeso</b> | 78,44 (8,24)                | 4,52 (1,99)                      | 57,84 (25,38)                        | 106,24 (40,11)                 |
| <b>Obeso</b>     | 92,68 (13,64)               | 4,55 (1,32)                      | 49,45 (14,50)                        | 121,13 (42,73)                 |
| <b>p</b>         | 0,000                       | 0,89                             | 0,000                                | 0,0012                         |

*LEV CL/F: Aclaramiento oral aparente de levetiracetam; CCr: Aclaramiento de creatinina;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar).*

Si se comparan los datos de la tabla 6 con los contenidos en la tabla 4, en los que se encuentran diferenciados en función del sexo, se observa que el LEV CL/F (L/h) en los varones muestra una tendencia ascendente paralela al aumento de peso pero no es estadísticamente significativa ( $p=0,88$ ). En el caso de las mujeres, tampoco se encuentran diferencias significativas en el LEV CL/F (L/h) entre los distintos grupos de peso ( $p=0,75$ ) aunque la tendencia en este caso es la contraria. Éstas presentan valores de LEV CL/F (L/h) mayores en el grupo de menor peso sin encontrar un motivo que lo justifique.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los LEV CL/F calculados en L/h entre los diversos grupos de peso. Sin embargo, al comparar los LEV CL/F calculados en mL/h/Kg, se observó una

reducción progresiva del parámetro cinético a medida que aumentaba el peso siendo las diferencias en todas las comparaciones estadísticamente significativas, tal y como se muestra en la figura 5.



**Figura 5:** Aclaramiento oral aparente de levetiracetam ( $LEV\ CL/F$ ) en mL/h/Kg en función de los grupos de peso.

Por tanto, se observó que en valores absolutos, no existen diferencias en el  $LEV\ CL/F$  entre los distintos grupos de peso. Sin embargo, los hallazgos al modificar las unidades a mL/h/Kg indican la importancia de considerar las unidades en las que se expresa este parámetro cinético.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el  $LEV\ CL/F$  expresado en L/h. Las variables significativas en el modelo fueron el peso actual (Kg) y el  $CCr$  (mL/min). Los pesos que se evaluaron, en un primer momento, fueron el real o actual, el ideal y el peso de dosificación resultando más explicativo el peso actual. El modelo de regresión lineal múltiple resultante se muestra en la tabla 7.

El modelo posee baja capacidad predictiva aunque es estadísticamente significativo permitiendo evaluar las variables que influyen en el LEV CL/F. Estos hallazgos fueron muy similares cuando las unidades del LEV CL/F fueron mL/h/Kg.

**Tabla 7:** Modelo de regresión lineal múltiple de aclaramiento oral aparente de levetiracetam (LEV CL/F) en L/h.

| LEV CL/F            | Coef.     | Error Estándar | t     | p>  t | Intervalo de confianza 95% |            |
|---------------------|-----------|----------------|-------|-------|----------------------------|------------|
| <i>CCr (mL/min)</i> | 0,0280745 | 0,0042442      | 6,61  | 0,000 | 0,196942                   | 0,0364548  |
| <i>Peso (Kg)</i>    | -0,02886  | 0,108746       | -2,65 | 0,009 | -0,0503322                 | -0,0073877 |
| <i>_cons</i>        | 3,61747   | 0,6812722      | 5,31  | 0,000 | 2,272275                   | 4,962666   |

*LEV CL/F:* Aclaramiento oral aparente de levetiracetam; *CCr:* Aclaramiento de creatinina.

$p=0,000$   $R^2=0,22$   $R^2$  ajustado=0,21

### 3.1.5 Discusión

Se han analizado factores como el sexo, la edad y el peso en términos de su influencia sobre la disposición de LEV en población adulta.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el LEV CL/F expresado en L/h. Las variables significativas fueron CCr (mL/min) y peso (Kg). La inclusión del CCr como variable explicativa excluyó la participación del sexo y edad en el modelo ya que condujo a la pérdida de significación de ambas.

El efecto del sexo sobre la farmacocinética de los fármacos es un tema ya tratado en distintas publicaciones, pero rara vez de forma genérica y menos aún analizando las causas de las diferencias. Generalmente, cabe pensar que las principales diferencias se observan en la distribución y en la eliminación.

Las mujeres difieren de los hombres en numerosos parámetros que pueden afectar a la distribución de los fármacos; tienen menor peso corporal total, mayor porcentaje de grasa corporal, menor superficie corporal, menor masa muscular y menor tamaño orgánico, entre otros. Es lógico pensar que la diferencia de tamaño orgánico sea la causa diferencial entre ambos sexos. En nuestra población, en cada grupo de sexo, ni el peso ni el IMC de ninguno de los rangos de peso presentaron diferencias significativas en los diferentes subgrupos de edad. La media de peso fue un 17% inferior en el grupo de mujeres.

Al normalizar por peso el LEV CL/F, se ha observado que las diferencias entre los sexos desaparecen.

Como es sabido, las mujeres, en general, presentan CCr inferiores a los de los hombres. Esto es debido a que los procesos renales de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubulares parecen estar más acelerados en los hombres respecto de las mujeres (14). De hecho, si se tiene en cuenta la ecuación de Cockcroft-Gault para la estimación del CCr (15), el valor en mujeres se obtiene utilizando un coeficiente de corrección de 0,85, es decir, el CCr en mujeres se considera el 85% del de los hombres.

En cuanto a la eliminación de LEV es ya conocido que casi el 70% de la dosis de LEV se excreta por riñón (1), de manera que resulta coherente que el LEV CL/F expresado en L/h en mujeres fuera un 14% inferior al de los varones.

Si se considera la edad y el hecho de que la funcionalidad renal vaya decreciendo a medida que se envejece, el aclaramiento oral aparente del fármaco debería reflejar también esta cuestión y ser, por ello, inferior en ancianos que en personas más jóvenes (16). En este estudio se observó que el LEV CL/F (L/h) fue

un 16% y un 30% inferior en ancianos (28% en los varones y 34% en las mujeres) en comparación con los adultos avanzados y adultos, respectivamente, corroborando así lo ya descrito en la bibliografía existente.

En el estudio de Hirsch *et al.* (10) en el que se compararon los aclaramientos de pacientes jóvenes (16-31 años, n=151) versus ancianos (55-88 años, n= 157) se observó que éstos últimos mostraban una disminución media en el LEV CL/F próxima al 40%. Por otra parte, Johannessen Landmark *et al.* (17) estudiaron la influencia de la edad en la farmacocinética de LEV concluyendo que LEV CL/F se veía disminuido en un 40% en pacientes ancianos comparados con pacientes jóvenes.

Como ya se ha comentado en anteriores ocasiones, existe una relación proporcional entre el CCr (mL/min) y el LEV CL/F (mL/h/Kg). En este estudio se vio que la relación se mantuvo constante entre los grupos de adulto y adulto avanzado en los que el LEV CL/F fue aproximadamente el 56% del de CCr. Sin embargo, en los ancianos el LEV CL/F fue el 69% del de CCr, es decir, un 13% más que en los grupos anteriores. Ello podría ser el reflejo del diferente peso de la eliminación renal y metabólica del fármaco en el grupo de edad más avanzada.

En cuanto a la dosificación se observó que tras la optimización, el grupo de ancianos recibió una dosis media un 30% inferior a la que recibían los pacientes adultos, encontrándose una similitud a estudios como el de Contin *et al.* (18) que concluían que los pacientes ancianos (66-80 años, n=105) y muy ancianos (81-96 años, n=70) requerían una reducción de dosis entre un 30-50% en comparación con el grupo de pacientes jóvenes (30-65 años, n=97).

En la tabla 3, el grupo de varones normopeso adulto avanzado (n=3) no sigue el patrón reducción de dosis comentado anteriormente. Los pacientes presentaron una dosis media (DE) inferior a lo esperado [833,33 (288,67) mg]. Esto se debe a que se trataba de inicios de tratamiento y se estaba titulando la dosis.



En la misma tabla, también llama la atención la dosis media (DE) anormalmente alta de los pacientes varones ancianos obesos [2.300 (974,68) mg; n=5]. En estos pacientes la tendencia también se rompe ya que, a pesar de que, en general, los pacientes obesos requieren dosis mayores que el resto, se trata de pacientes ancianos que deberían requerir dosis más bajas. En este caso, tres de ellos recibían monoterapia a dosis de 3.000 mg/día por criterio clínico, pero la edad media de estos tres ancianos ronda los 67 años y la función renal es acorde con la edad. Las LEV  $C_0$  en estos pacientes se situaron entre 30 y 40  $\mu\text{g/mL}$ .

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el LEV CL/F (L/h) entre los distintos grupos de peso, independientemente del sexo. Los cambios fisiológicos que acompañan a la obesidad están relacionados con la composición corporal; un incremento de masa grasa y un pequeño pero significativo incremento de masa magra y de agua, además de una eliminación renal aumentada. La obesidad supone también un incremento de la medida y peso de los órganos y un aumento del flujo sanguíneo.

Se observó un aumento en el CCr al ir incrementando el peso (19;20) tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, el LEV CL/F (L/h) se mantuvo estable, con una ligera tendencia a ir aumentando de forma paralela al peso en los hombres y con una tendencia opuesta en las mujeres (tabla 8). Éstas presentaron valores de LEV CL/F (L/h) más altos en el grupo normopeso sin encontrar un motivo que lo justifique.

Resulta curioso que la teoría se pueda aplicar al CCr, tal y como se ha comentado en el párrafo anterior, pero no al de LEV. Sin embargo, si se observan las figuras 4 a y 4 b, se manifiesta claramente, a pesar de que el tamaño muestral no es muy elevado, que la relación entre el LEV CL/F y el CCr pierde fuerza cuando el LEV CL/F se normaliza en función del peso. Una posible explicación de este hecho podría residir en una influencia negativa del aumento de peso sobre el aclaramiento no renal del fármaco. Ello haría innecesario aumentar la dosis en pacientes obesos y de hecho, las recomendaciones de dosificación del fármaco

no se basan en el peso (21). No es posible por el momento afirmar este supuesto, ya que hasta la fecha el metabolismo del fármaco no se ha definido claramente. Sin embargo, existen datos de otros fármacos como carbamazepina (22) de los que se ha descrito la influencia negativa del incremento de peso sobre su aclaramiento metabólico.

Para facilitar la discusión sobre la relación entre CCr, peso y sexo, se han agrupado los datos de CCr (mL/min) y LEV CL/F (L/h y mL/min) en la tabla 8. En dicha tabla se puede observar que las diferencias en el CCr entre hombres y mujeres se mantienen constantes y son estadísticamente significativas en los distintos grupos de peso, en torno al 30%. Sin embargo, en el caso del LEV CL/F (L/h y mL/min), el porcentaje de diferencia entre ambos sexos se incrementa al aumentar el peso. En este caso, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el LEV CL/F (L/h) entre hombres y mujeres ( $p=0,0147$ ).

**Tabla 8:** Comparación entre el aclaramiento oral aparente de levetiracetam y el aclaramiento de creatinina según sexo y grupo de peso.

| Categoría de peso | Varón (V)                                      | Mujer (M)                                      | P      | Diferencia (%) V-M |
|-------------------|--|--|--------|--------------------|
| Normopeso         | CCr, $\bar{X}$ (DE): 106,81 (29,19) mL/min     | CCr, $\bar{X}$ (DE): 81,79 (24,69) mL/min      | 0,048  | 30,59              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 78 (29,33) mL/min    | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 70,50 (28,83) mL/min | ns     | 10,63              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 4,68 (1,76) L/h      | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 4,24 (1,76) L/h      | ns     | 10,64              |
| Sobrepeso         | CCr, $\bar{X}$ (DE): 116,43 (40,54) mL/min     | CCr, $\bar{X}$ (DE): 88,32 (32,97) mL/min      | 0,016  | 31,82              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 80,16 (34,92) mL/min | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 67,50 (29,16) mL/min | ns     | 18,75              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 4,82 (2,09) L/h      | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 4,06 (1,75) L/h      | ns     | 18,75              |
| Obeso             | CCr, $\bar{X}$ (DE): 134,32 (44,91) mL/min     | CCr, $\bar{X}$ (DE): 101,36 (31,38) mL/min     | 0,017  | 32,52              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 81,83 (22,83) mL/min | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 65,16 (15,83) mL/min | 0,0147 | 25,58              |
|                   | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 4,91 (1,37) L/h      | LEV CL/F, $\bar{X}$ (DE): 3,91 (0,96) L/h      | 0,0147 | 25,58              |

V: Varón; M: Mujer; LEV CL/F: Aclaramiento oral aparente de levetiracetam; CCr: Aclaramiento de creatinina;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación estándar).

Una de las limitaciones de este estudio fue su diseño retrospectivo que dificultó la recogida de datos. La dosis o el peso de algunos pacientes no estaban disponibles por lo que tuvieron que ser excluidos. Otra limitación fue el pequeño tamaño de la muestra. Serían necesarios estudios en poblaciones más grandes para confirmar los resultados, y aceptar o rechazar las hipótesis propuestas.

### **3.1.6 Conclusiones**

El sexo es un factor condicionante en el LEV CL/F, y esta influencia es debida fundamentalmente a las características anatómo-fisiológicas propias de los dos géneros. Así, las mujeres, en general, presentan menores pesos y CCr que los varones y por tanto, menores LEV CL/F.

La edad afecta a la eliminación de LEV, de manera lógica, es decir mostrando una reducción progresiva al avanzar la vida. La disminución en el LEV CL/F entre los grupos extremos de edad fue menor (30%) que la observada para el CCr (43%).

El LEV CL/F expresado en L/h se mantuvo estable entre los distintos grupos de peso, tanto en varones como en mujeres. Sin embargo, al normalizar por peso, se observó una reducción progresiva al incrementar el peso, que resultó estadísticamente significativa.

Se confirmó la importante influencia de la función renal sobre el LEV CL/F, existiendo una correlación positiva y significativa entre el CCr y el LEV CL/F.

### 3.1.7 **Bibliografía**

- (1) Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-24.
- (2) Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000;41:1276-83.
- (3) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology.* 2000;55:236-42.
- (4) Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000;41:1179-86.
- (5) Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2000;9:80-7.
- (6) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000;85:77-85.
- (7) Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia.* 2001;42:24-7.
- (8) French J. Use of levetiracetam in special population. *Epilepsia.* 2001;42:40-3.

- (9) Dahlin MG, Wide K, Ohman I. Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr Neurol.* 2010;43:231-5.
- (10) Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia.* 2007;48:1351-9.
- (11) Tomson T, Palm R, Kallen K, Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia.* 2007;48:1111-6.
- (12) Zufia L, Aldaz A, Ibanez N, Giraldez J, Viteri C. LC method for therapeutic drug monitoring of levetiracetam: evaluation of the assay performance and validation of its application in the routine area. *Clin Biochem.* 2010;43:473-82.
- (13) Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol.* 2006;13:942-6.
- (14) Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:107-21.
- (15) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
- (16) Perucca E. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages. *Ther Drug Monit.* 2005;27:714-7.

- (17) Johannessen LC, Baftiu A, Tysse I, Valso B, Larsson PG, Rytter E, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit.* 2012;34:440-5.
- (18) Contin M, Mohamed S, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98:130-4.
- (19) Brill MJ, Diepstraten J, van RA, van KS, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:277-304.
- (20) Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:119-33.
- (21) Ficha técnica de Keppra. Disponible en:  
[www.ema.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf). Accesed January 18, 2017.
- (22) Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother.* 1995;29:843-7.







## 3.2 Artículo Segundo: Influencia de la comedicación farmacocinética de levetiracetam

---



## **INFLUENCE OF COMEDICATION ON LEVETIRACETAM PHARMACOKINETICS**

*Artículo Aceptado para su publicación en **Therapeutic Drug Monitoring**.  
(Fecha de aceptación: 10/11/2017)*

### **3.2.1 Abstract**

***Background:***

Evaluate the effect of concomitant antiepileptic therapy on levetiracetam (LEV) pharmacokinetics.

***Methods:***

A 6-year retrospective observational study. Patients were grouped according to the antiepileptic drug (AED) used as concomitant medication: **Group A**, LEV in monotherapy; **Group B**, LEV + enzyme-inducing antiepileptic drugs (EIAEDs) and **Group C**, LEV + non-enzyme-inducing antiepileptic drugs (NEIAEDs). Apparent oral LEV clearance (LEV CL/F) and basal serum LEV concentrations (LEV  $C_0$ ) were compared among the different groups by analysis of variance (ANOVA).

***Results:***

A total of 330 LEV  $C_0$  corresponding to 205 patients (56% men) were identified. The mean (SD) of LEV CL/F in group A (n=180), B (n=92) and C (n=58) were 4.41 (2.06) L/h, 7.23 (3.72) L/h and 4.87 (1.65) L/h, respectively. EIAEDs increased LEV CL/F (L/h) by 64% compared to the monotherapy group and by 48% compared to the NEIAEDs group. The greatest induction in LEV CL/F, compared to the LEV monotherapy group, was observed with carbamazepine

(CBZ), followed by oxcarbazepine (OXC) and phenobarbital (PB), and was increased by 81%, 64% and 44%, respectively. LEV  $C_0$  values were significantly lower in the EIAEDs group than in the monotherapy group (mean (SD): 17.30 (7.77) vs. 20.08 (9.69)  $\mu\text{g/mL}$ ;  $p=0.038$ ) or indeed the NEIAEDs group (17.30 (7.77) vs. 20.49 (9.46)  $\mu\text{g/mL}$ ;  $p=0.027$ ).

***Conclusions:***

Comedication with EIAEDs increased LEV CL/F by more than 40% whilst CBZ had the greatest inducing potency with LEV CL/F being 81% higher than that of the monotherapy group. These data suggest that monitoring LEV serum concentration during polytherapy with EIAEDs is indicated.

**KEY WORDS:**

Levetiracetam; pharmacokinetics; interactions; comedication.

### 3.2.2 **Introduction**

Levetiracetam (LEV) is a newer-generation antiepileptic drug (AED) extensively used over the past ten years due to its wide range of action, few adverse effects, and good tolerance.

LEV was introduced in clinical practice and referred to as an “ideal antiepileptic drug” (1) because according to pivotal studies, and other previously published studies related to the development of this drug, it presented a favorable pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) profile compared to older AEDs (2).

Its broad spectrum of action has been evidenced in many clinical trials, showing its efficacy and safety as add-on therapy in the treatment of generalized and focal epilepsies (3), myoclonic seizures (4), clonic-tonic seizures (5), and it has also been used in monotherapy (6;7).

LEV presents a predominantly renal elimination and therefore, its plasma clearance mostly depends on renal function as well as the age of the patient. This type of dependence, in contrast to classical AEDs, decreases the probability of pharmacological interactions given its minimal hepatic metabolism and low protein binding (<10%). However, some recent studies (8;9) show that the LEV serum concentration and its half-life elimination can be affected by concomitant drugs.

The aim of this study was to evaluate the effect of concomitant AEDs on LEV pharmacokinetics.

### 3.2.3 **Materials and methods**

This retrospective observational study was carried out between June 2007 and December 2013. Study participants were diagnosed with epilepsy and under treatment with oral LEV. The inclusion criteria were as follows: providing one or more basal serum LEV concentrations (LEV  $C_0$ ), age >16 years old and treatment with LEV for at least one month. Patients considered as “not adhering to and/or doubtfully adhering” to treatment were excluded from the study.

The following data were collected: age, sex, height (cm), weight (Kg), serum creatinine (mg/dL) and creatinine clearance (CCr) (mL/min) estimated by the Cockcroft-Gault equation using actual weight (10), LEV daily dose (mg), date of regimen initiation, date and hour of serum sampling, basal serum LEV concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ ), diagnosis, type and frequency of seizure, concomitant AEDs and their dosage (mg/day). The AEDs were classified as enzyme-inducing antiepileptic drugs (EIAEDs) or non-enzyme-inducing antiepileptic drugs (NEIAEDs).

Apparent oral clearance of LEV (LEV CL/F) was calculated using equations 1 and 2, depending on whether it was expressed in L/h or mL/h/Kg, respectively.

Equation 1:  $\text{LEV CL/F (L/h)} = [\text{Dose/day (mg/day)} \times 1 \text{ day} / 24\text{h}] / [\text{LEV } C_0 (\mu\text{g/mL})]$

Equation 2:  $\text{LEV CL/F (mL/h/Kg)} = [\text{Dose/day (mg/Kg/day)} \times 1 \text{ day} / 24\text{h}] / [\text{LEV } C_0 (\mu\text{g/mL}) \times 1\text{L}/1000\text{mL}]$

Patients were grouped according to the concomitant AEDs:

**Group A:** LEV monotherapy.

**Group B:** LEV + EIAED (phenobarbital: PB; oxcarbazepine: OXC; or carbamazepine: CBZ)

**Group C:** LEV + NEIAED (pregabalin, gabapentin, topiramate (dose < 200 mg/day), lacosamide, lamotrigine, valproic acid or zonisamide)

Quantification of LEV  $C_0$  was performed using high performance liquid chromatography following the technique described and validated by our Pharmacokinetics Unit (11).

Statistical analysis was carried out using the program Stata® v.12.0. The quantitative variables were described as mean ( $\bar{X}$ ) and standard deviation (SD) in the cases of normal distribution and as median and 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles when deviation from a normal distribution was found. The qualitative variables were described as percentages.

The differences between LEV CL/F among the different groups were analysed using the Student t test or by analysis of variance (ANOVA), depending on whether two or more groups were analyzed when the variables followed a normal distribution. If normal distribution was not followed, analysis was carried out using the *Kruskal – Wallis test* for multiple comparisons (more than two groups) and the *Mann Whitney test* for comparisons between two groups. Differences of qualitative variables between groups were analyzed using the Chi-square test. The correlation between continuous variables was measured with the Pearson or Spearman correlation coefficient, depending on the parametric or non-parametric behaviour. Significance was set at  $p < 0.05$ . The variables were represented in *box-plots* as a median and interquartile range (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles).

A stepwise multiple linear regression model was used for determining the effect of the different variables on LEV CL/F, with a level of significance of 0.05 for introducing variables in the model.

### **3.2.4 Results**

A total of 330 LEV  $C_0$ , corresponding to 205 patients (56% men), were studied.

The principal diagnostics were generalised idiopathic epilepsy (38%), symptomatic focal epilepsy (49%) and cryptogenic focal epilepsy (14%). In each case, LEV was administered in tablet form by oral route.

Table 1 summarizes the demographic and anthropometric characteristics of the patients studied.

Table 2 summarizes the data corresponding to mean (SD) of dose, LEV  $C_0$ , LEV CL/F and CCr of the different groups.



**Table 1:** Demographic and anthropometric characteristics of the population.

|                            | Sex<br>(M/F) | Age (years)<br>$\bar{X}$ (SD) | Weight (Kg)<br>$\bar{X}$ (SD) | BMI<br>$\bar{X}$ (SD) |
|----------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| LEV monotherapy<br>(n=180) | 95/85        | 49.96 (20.18)                 | 74.47 (13.81)                 | 26.41 (4.49)          |
| LEV + EIAED<br>(n=92)      | 65/27        | 47.89 (14.70)                 | 74.85 (13.05)                 | 25.56 (3.71)          |
| LEV + NEIAED<br>(n=58)     | 31/27        | 41.65 (16.28)                 | 72.84 (17.71)                 | 26.10 (5.54)          |

**LEV:** Levetiracetam; **EIAED:** Enzyme-inducing antiepileptic drugs; **NEIAED:** Non-enzyme-inducing antiepileptic drugs; **M:** Male; **F:** Female;  $\bar{X}$  (SD): Mean (Standard Deviation); **BMI:** Body mass index; **n:** number of concentrations.

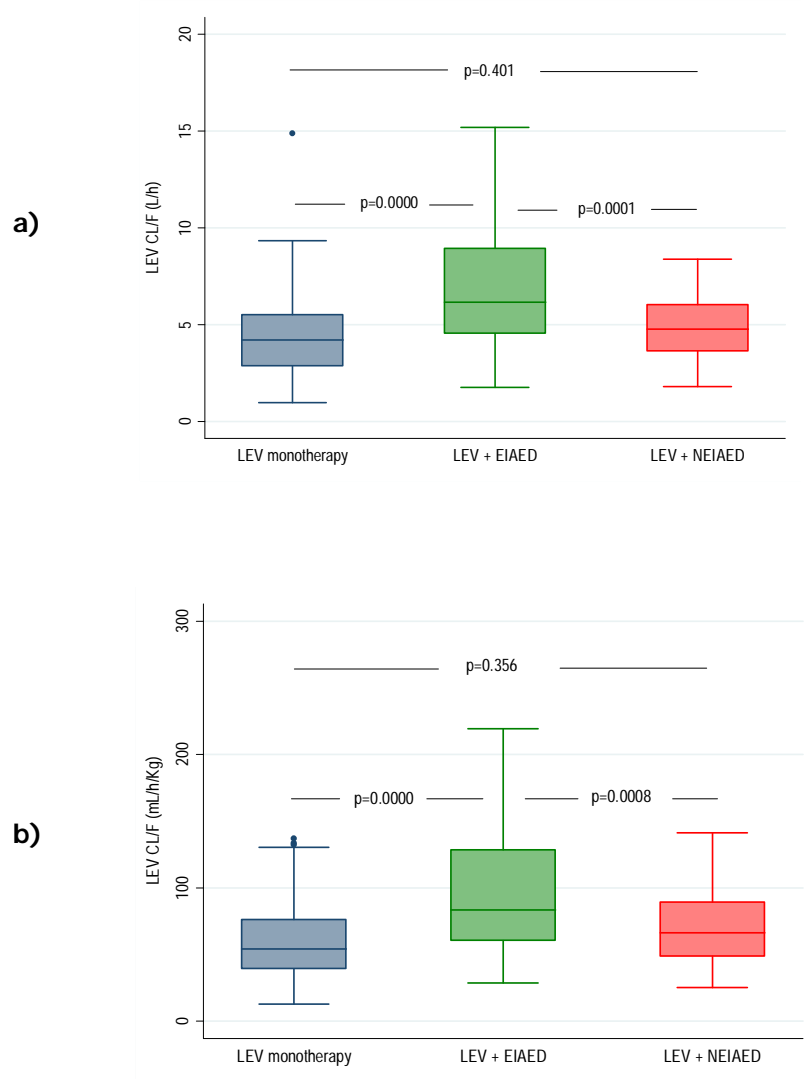
**Table 2:** Levetiracetam (LEV) dose, basal serum concentration, apparent oral clearance and creatinine clearance (CCr) in the different groups.

|                            | Dose LEV (mg/day)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV C <sub>0</sub> (µg/mL)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV CL/F<br>(L/h)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV CL/F<br>(mL/h/Kg)<br>$\bar{X}$ (SD) | CCr (mL/min)<br>$\bar{X}$ (SD) |
|----------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| LEV monotherapy<br>(n=180) | 1,891.66 (869.28)                   | 20.08 (9.69)                                 | 4.41 (2.06)                         | 60.44 (28.86)                           | 102.81 (39.32)                 |
| LEV + EIAED<br>(n=92)      | 2,559.78 (759.88)*                  | 17.30 (7.77)*                                | 7.23 (3.72)*                        | 98.25 (51.07)*                          | 111.42 (30.92)                 |
| LEV + NEIAED<br>(n=58)     | 2,215.51 (788.41)                   | 20.49 (9.46)                                 | 4.87 (1.65)                         | 69.73 (27.34)                           | 104.70 (30.67)                 |

**EIAED:** Enzyme-inducing antiepileptic drugs; **NEIAED:** Non-enzyme-inducing antiepileptic drugs; **LEV C<sub>0</sub>:** Basal serum levetiracetam concentration; **LEV CL/F:** Apparent oral levetiracetam clearance;  $\bar{X}$  (SD): Mean (Standard Deviation); **n:** number of concentrations.

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to monotherapy group and NEIAEDs group.

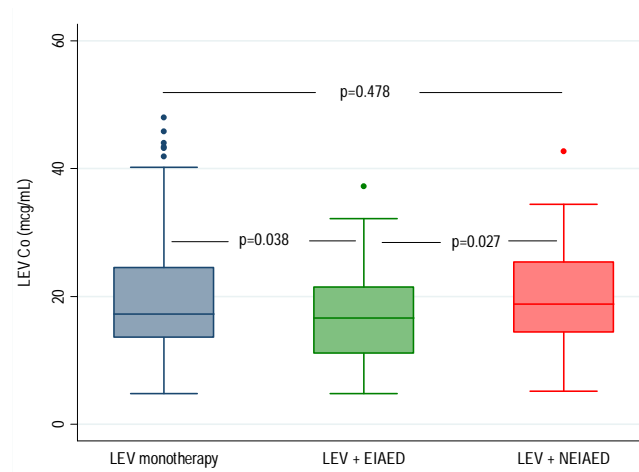
The LEV CL/F data are shown in table 2. It can be seen that there was a statistically significant difference in LEV CL/F between the group with EIAEDs and the other groups, expressed in either L/h or mL/h/Kg. No statistically significant difference in LEV CL/F was found between the monotherapy group and the NEIAEDs group (figures 1a and 1b).



**Figure 1:** Apparent oral levetiracetam clearance (*LEV CL/F*) in L/h (a) and in mL/h/Kg (b) according to comedication.

In table 2 and figure 2, it can be observed that the mean of LEV  $C_0$  was less in the patients of the EIAEDs group compared to the monotherapy group ( $p=0.038$ ), or compared to the NEIAEDs group ( $p=0.027$ ). There was no difference between monotherapy group and NEIAEDs group ( $p=0.478$ ).

All the concentrations were within the reference range (12-46  $\mu\text{g/mL}$ ) quoted by Leppik et al. (12), and also within the range (20-40  $\mu\text{g/mL}$ ) quoted by Stepanova & Beran (13).



**Figure 2:** Basal serum levetiracetam concentrations ( $LEV C_0$ ) in mcg/mL according to comedication.

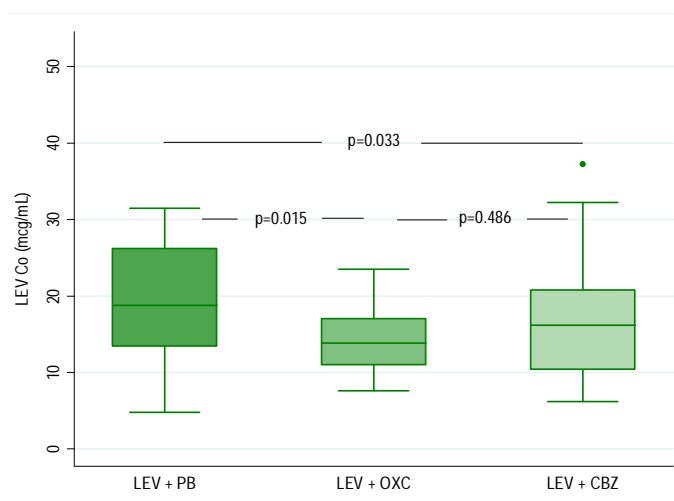
In EIAEDs group, the highest LEV CL/F corresponded to patients undergoing combined therapy with carbamazepine (CBZ), followed by oxcarbazepine (OXC), and phenobarbital (PB) (table 3), but these differences were not statistically significant. Twenty-two patients were treated with LEV+CBZ; twelve with LEV+OXC, and sixteen with LEV+PB.

**Table 3:** Levetiracetam (LEV) dose, basal serum concentration, apparent oral clearance and creatinine clearance (CCr) according to enzyme-inducing antiepileptic drug comedication.

|            | n  | EIAED Dose<br>(mg/day) | LEV Dose<br>(mg/day)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV C <sub>0</sub><br>( $\mu$ g/mL)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV CL/F<br>(L/h)<br>$\bar{X}$ (SD) | LEV CL/F<br>(mL/h/Kg)<br>$\bar{X}$ (SD) | CCr<br>(mL/min)<br>$\bar{X}$ (SD) |
|------------|----|------------------------|--|---|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <b>PB</b>  | 34 | 172.79 (55.85)         | 2,676.47 (757.61)                      | 19.95 (8.97)  | 6.35 (2.94)                         | 85.67 (40.45)                           | 96.49 (34.87)                     |
| <b>OXC</b> | 16 | 1,662.5 (532.44)       | 2,218.75 (948.13)                      | 14.34 (4.71)  | 7.23 (4.00)                         | 100.22 (55.03)                          | 105.10 (22.62)                    |
| <b>CBZ</b> | 42 | 983.59 (459.11)        | 2,595.24 (657.86)                      | 16.28 (7.12)  | 7.97 (4.09)                         | 107.88 (56.03)                          | 121.18 (31.32)                    |

**EIAED:** Enzyme-inducing antiepileptic drug; **PB:** Phenobarbital; **OXC:** Oxcarbazepine; **CBZ:** Carbamazepine; **LEV C<sub>0</sub>:** Basal serum levetiracetam concentration; **LEV CL/F:** Apparent oral levetiracetam clearance;  $\bar{X}$  (SD): Mean (Standard Deviation); **n:** number of concentrations.

Statistically significant differences were observed in LEV C<sub>0</sub> obtained between patients treated with PB vs. OXC (p=0.015) and with PB vs. CBZ (p=0.033). These data are shown in figure 3.



**Figure 3:** Basal serum levetiracetam concentrations (LEV C<sub>0</sub>) in mcg/mL according to enzyme-inducing antiepileptic drug comedication.

A linear regression analysis was performed using LEV CL/F as a dependent variable. The significant variables in the statistical model were: dose (mg), CCr (mL/min), gender, and weight (Kg).

The regression resulting equation was:

Equation 3: LEV CL/F (L/h) = 3.844 + 0.001 x dose + 0.023 x CCr – 0.914 x gender + 0.036 x weight

$p=0.000$        $R^2= 0.361$        $R^2 \text{ adjusted}= 0.349$

(men=0; women=1)

The model did not possess good predictive capacity but it allowed identifying and adjusting the variables that exert significant influence on LEV CL/F.

### **3.2.5 Discussion**

Due to the fact that there is a general perception that LEV is safe, clinicians rarely undertake dose adjustments based on renal function or concomitant medication. Therefore, the practice of routine monitoring of LEV levels is quite unusual in Spanish hospitals (14;15).

Initial data regarding the pharmacokinetics of LEV suggested minimal metabolism via microsomal enzymes, and therefore, a priori interactions between LEV and other drugs were not expected (1;2). However, after licensing and wide-spread use of LEV, clinical cases of pharmacokinetic interactions were reported with significant clinical consequence on the response to LEV (9;16).

LEV is mainly eliminated by renal excretion. Approximately 66% of the dose administered is excreted unchanged in the urine while 34% of the drug is metabolized (1). Therefore, in patients aged > 65 years, with renal dysfunction or in those patients in whom renal assessment is not reliable from serum creatinine, such as patients who are malnourished or bed bound, routine LEV monitoring may help guide LEV treatment.

The main metabolic route, resulting in the formation of three pharmacologically inactive metabolites, is enzymatic hydrolysis of the acetamide group. The three aforementioned metabolites are as follows: a primary metabolite derived from carboxylic acid (L057 which corresponds to 24% of the dose); and two minor metabolites (3% of the dose), one formed by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6% of the dose) and another formed by the opening of the pyrrolidone ring (0.9% of the dose). Other unknown compounds represent 0.6% of the dose. The exact metabolic process of LEV has yet to be determined and therefore none of the theories proposed in terms of explaining cases of pharmacokinetic interactions have been proven, with each theory differing from the others. One of the theories, reported by Patsalos (2), involves the participation of hydrolase enzymes because there is existing evidence about their ability to interfere with the metabolism of other AEDs via their induction (17;18). One of the studies attempting to analyze the metabolic process of LEV was developed by Freitas-Lima *et al.* (19). Their study compared two groups of treated patients. The first group was administered a single dose of LEV together with an inducer AED while the second group received LEV alone. The results showed that there were no differences between the two groups in terms of L057 metabolite concentration. This allowed the first hypothesis regarding hydrolase participation to be rejected and subsequently led these authors to support the hypothesis proposed by Strolin *et al.* (20), which involved the participation of cytochrome P450 in the mechanism of LEV metabolic induction, although no family or subfamily of cytochrome P450 was specified.

The present study found that comedication with EIAEDs increased LEV CL/F (L/h) by 64% in comparison with the monotherapy group and by 49% with respect to the NEIAEDs group. These results are similar to those reported by Contin *et al.* (8), who observed a 30% increase in clearance in the EIAEDs group. Similar findings have been reported by other authors such as Hirsch *et al.* (9), who found an increase of LEV CL/F between 24% and 37% or Dahlin *et al.* (21), who reported clearance values that were 30% higher in their EIAEDs group. This latter study entailed pediatric patients.

More than 40% increase in LEV CL/F would be expected to be of clinical significance and therefore LEV should not be considered to be a drug that is devoid of pharmacokinetic interactions.

The EIAEDs analyzed in this study entailed CBZ (n=42), PB (n=34) and OXC (n=16). The greatest inducing potency exerted on LEV CL/F was observed with CBZ, followed by OXC and PB. In fact, when comparing the results of these subgroups with the patients who received LEV in monotherapy, LEV CL/F was 81%, 64% and 44% greater, respectively.

PB is often considered a more potent inducer of hepatic metabolism than CBZ. Indeed, Hirsch *et al.* (9) observed a greater induction of LEV CL/F by PB than by CBZ. Nevertheless, this study has important limitations, such as a small sample size and lack of analysis of possible confounding by patient age. However, our results contradict this idea, and are supported by data obtained by some authors with other AEDs. Bae *et al.* (22) observed a greater increase of topiramate clearance in patients in comedication with CBZ versus PB (2.17 L/h vs 1.64 L/h). Other authors, such as May *et al.* (23), determined the effect of hepatic enzyme induction on LEV  $C_0$ . Curiously, these researchers could not find a PB-inducing effect on LEV  $C_0$  and they reported that this was due to the small number of patients on comedication with PB, a similar limitation commented on by Hirsch's study (9). In our research, a lower inducing effect on LEV  $C_0$  with PB, compared with the other AEDs, was observed. In our study, the PB group is also smaller

than CBZ group. Studies with larger sample sizes are necessary to confirm these results.

Included variables, regression coefficients and independent term of the LEV clearance model in EIAEDs group were similar to those in the regression model for the entire patient population. Consequently, LEV seems to have similar behaviour in all groups.

A great inducing effect of OXC was observed, with a 12% lower mean LEV  $C_0$  value than that obtained in the CBZ group (Table 3). In addition, 38% of the patients of OXC group had basal concentrations below the reference range (12-46  $\mu\text{g/mL}$ ) (12) and significantly lower concentrations than those proposed by Stepanova & Beran (20-40  $\mu\text{g/mL}$ ) (13). Consequently, the influence of OXC on LEV clearance is not as well known as the effect of other EIAEDs but it should not be ignored (24).

One of the limitations of this study is its retrospective design, making it difficult to collect some relevant information, and some missing variables could contribute to explaining the variability in LEV clearance. Dosage and body weight were not available in some patients and had to be excluded from the analysis. Another limitation is the small sample size. Larger studies would be necessary to confirm our results. These limitations are frequent in naturalistic studies, however such studies provide invaluable information so as to guide clinical practice.

### **3.2.6 Conclusions**

Our data shows that LEV CL/F is increased by more than 40% in patients prescribed concomitant EIAEDs. Such an increase would be expected to have



clinical consequences and therefore confirming that LEV is not an inert drug and that potential interactions should be taken into consideration.

### 3.2.7 **References**

- (1) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000;85:77-85.
- (2) Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-724.
- (3) Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr., Rating D, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2009;50:1141-1149.
- (4) Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008;70:607-616.
- (5) Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007;69:1751-1760.
- (6) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007;68:402-408.

- (7) Hakami T, Todaro M, Petrovski S, et al. Substitution monotherapy with levetiracetam vs older antiepileptic drugs: a randomized comparative trial. *Arch Neurol*. 2012;69:1563-1571.
- (8) Contin M, Albani F, Riva R, et al. Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004;26:375-379.
- (9) Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 2007;48:1351-1359.
- (10) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- (11) Zufia L, Aldaz A, Ibanez N, et al. LC method for therapeutic drug monitoring of levetiracetam: evaluation of the assay performance and validation of its application in the routine area. *Clin Biochem*. 2010;43:473-482.
- (12) Leppik IE, Rarick JO, Walczak TS, et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: age effects. *Epilepsia*. 2002;43:240.
- (13) Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure*. 2014;23:371-376.
- (14) French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia*. 2001;42:40-43.
- (15) Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42:24-27.

- (16) Perucca E, Gidal BE, Baltés E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 2003;53:47-56.
- (17) Lundgren B, DePierre JW. Proliferation of peroxisomes and induction of cytosolic and microsomal epoxide hydrolases in different strains of mice and rats after dietary treatment with clofibrate. *Xenobiotica.* 1989;19:867-881.
- (18) Tybring G, von BC, Bertilsson L, et al. Metabolism of carbamazepine and its epoxide metabolite in human and rat liver in vitro. *Drug Metab Dispos.* 1981;9:561-564.
- (19) Freitas-Lima P, Alexandre V, Jr., Pereira LR, et al. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;94:117-120.
- (20) Strolin BM, Whomsley R, Nicolas JM, et al. Pharmacokinetics and metabolism of <sup>14</sup>C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:621-630.
- (21) Dahlin MG, Wide K, Ohman I. Age and comedications influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr Neurol.* 2010;43:231-235.
- (22) Bae EK, Lee J, Shin JW, et al. Factors influencing topiramate clearance in adult patients with epilepsy: a population pharmacokinetic analysis. *Seizure.* 2016;37:8-12.

- (23) May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit.* 2003;25:690-699.
- (24) May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit.* 1999;21:175-181.





3.3 Artículo tercero:  
Eficacia y seguridad de  
levetiracetam en la práctica  
clínica: utilidad de la  
monitorización  
farmacocinética

---





## **EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON LEVETIRACETAM EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA**

### **3.3.1 Resumen**

#### ***Objetivo:***

Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con levetiracetam (LEV) en la práctica clínica diaria y evaluar la relación entre la exposición al fármaco y sus efectos, valorando la utilidad de la monitorización farmacocinética.

#### ***Material y métodos:***

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyó a pacientes epilépticos en tratamiento con LEV tanto en monoterapia como en terapia combinada. La efectividad, en los pacientes que iniciaron tratamiento con LEV en el periodo de reclutamiento, se analizó cuantificando la frecuencia mensual de crisis en la situación basal y transcurrido un año de seguimiento. En el resto de pacientes, se analizó la relación entre las dosis y concentraciones basales de LEV (LEV C<sub>0</sub>) con la respuesta medida en base al control de las crisis.

Los efectos adversos (EAs) se valoraron de acuerdo a la información recogida en la consulta de Neurología. Se estudió la relación entre los mismos y las LEV C<sub>0</sub>.

#### ***Resultados:***

Se reclutaron 119 pacientes de los que se dispuso de 196 concentraciones séricas basales de LEV (LEV C<sub>0</sub>). De ellos, 13 pacientes (grupo A) iniciaron tratamiento en el periodo de reclutamiento, mientras que el resto recibían tratamiento con LEV en el momento de su inclusión (grupo B). Tras 12 meses de

seguimiento se observó una respuesta favorable en el grupo A, encontrando tasas de respuesta completa de un 85% y de respuesta parcial de un 15%.

En el grupo B (n=92, tras la exclusión de 14 pacientes por datos incompletos) al final del seguimiento se observó ausencia de crisis en el 40%, reducción en el número de ellas en el 35% y falta de respuesta en el 25% de los pacientes. 20 de los 37 pacientes permanecieron sin crisis desde el inicio del reclutamiento.

En 27 pacientes se realizó ajuste posológico de LEV guiado por farmacocinética observándose en el 77,8% de ellos una respuesta favorable.

Se observó algún EA en el 34% de los pacientes (n=40). Los EAs más frecuentes fueron: somnolencia (40%), dolor de cabeza (27,5%) y desórdenes neuropsiquiátricos (22,5%).

### **Conclusiones:**

La efectividad de LEV medida como reducción y/o anulación en el número de crisis fue del 100% en los pacientes del grupo A y del 95% en los pacientes del grupo B, en monoterapia. En terapia combinada, la respuesta fue del 100 % en el grupo A y del 57% en el grupo B. La frecuencia de efectos adversos fue baja y sólo se requirió reducción en la dosis en un 2,2% de pacientes del grupo B.

En los pacientes libres de crisis, tanto del grupo A como del grupo B, las LEV  $C_0$  del grupo de la terapia combinada fueron un aproximadamente un 40% menores que las del grupo de monoterapia. El 77,8% de los pacientes en los que se realizó optimización de dosis obtuvieron beneficio clínico.

### **PALABRAS CLAVE:**

Levetiracetam; seguridad; eficacia; respuesta parcial; respuesta completa; crisis epiléptica.

### 3.3.2 Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por una predisposición a presentar crisis epilépticas repetidas, generando consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (1). Según la *International League against Epilepsy* (ILAE) (1), en la actualidad, unos 60 millones de personas padecen epilepsia a nivel mundial.

Se define como epilepsia fármaco-resistente aquella en la que no existe un control completo de las crisis tras probar al menos dos fármacos antiepilépticos (AEDs) a dosis e intervalo adecuados, que han sido bien tolerados y que se han empleado bien en monoterapia o en combinación (2). Aproximadamente, uno de cada tres pacientes desarrollará una epilepsia fármaco-resistente. Además, alrededor de un 20-30% de los pacientes no consiguen un adecuado control de los síntomas debido a los efectos adversos de los AEDs (3).

El objetivo del tratamiento de la epilepsia es el control de las crisis. La ausencia o reducción de las crisis es la medida de eficacia más objetiva y la que más impacto tiene en la calidad de vida de los pacientes.

La selección del antiepiléptico, en cada caso, dependerá de su eficacia para los diferentes tipos de epilepsia, perfil de efectos adversos, posibles interacciones con el resto de medicación y características del paciente (4;5). Las opciones de tratamiento incluyen los AEDs "clásicos" (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, etosuximida o ácido valproico) y los AEDs de segunda y tercera generación (levetiracetam, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina o topiramato, entre otros).

Dentro del grupo de los nuevos AEDs, levetiracetam (LEV) se ha posicionado como uno de los más utilizados para el tratamiento de las crisis focales (6) y generalizadas (7;8), tanto en monoterapia (9;10) como en combinación con otros AEDs (11). Así mismo, se dispone de evidencia científica que avala su empleo en

status epiléptico (12). Los motivos fundamentales que han permitido alcanzar este posicionamiento son su adecuado perfil de seguridad (13;14) y su eliminación mayoritariamente renal.

Desde el punto de vista farmacocinético, LEV presenta una eliminación predominantemente renal (66%), un escaso metabolismo hepático (34%) y una baja unión proteica (<10%) (15). Todo ello, ha motivado que en un primer momento se considerara como el "antiepiléptico ideal" (16), es decir, un fármaco de gran seguridad en lo referente a interacciones farmacológicas, baja probabilidad de efectos adversos graves y existencia de formas farmacéuticas que permitían la terapia secuencial. Sin embargo, a medida que fue introduciéndose en el mercado farmacéutico se observó que no era un fármaco exento de interacciones, a pesar de su predominante eliminación renal, ya que su aclaramiento podía verse influenciado por la medicación concomitante, sobre todo por AEDs inductores del metabolismo (EIAEDs) y así se ha demostrado en varios estudios (17-19).

La eficacia y seguridad de LEV tanto en terapia *add-on* (20-22) como en monoterapia (9;23) ha sido ampliamente demostrada. Sin embargo, como ocurre habitualmente, existe una gran dificultad en extrapolar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual, de ahí el papel tan importante de los estudios que se realizan en escenarios reales. Además, son pocos los estudios de utilización del fármaco a largo plazo (24;25).

El objetivo de este trabajo fue analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con levetiracetam (LEV) en la práctica clínica diaria y evaluar la relación entre la exposición al fármaco y sus efectos, valorando la utilidad de la monitorización farmacocinética.

### **3.3.3 Material y métodos**

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos (>16 años) con diagnóstico de epilepsia, en seguimiento por el Departamento de Neurología de nuestro centro. A excepción de 13 pacientes, que iniciaron tratamiento en el periodo de reclutamiento, el resto recibían tratamiento con LEV en el momento de su inclusión. De todos ellos, se dispuso de al menos un dato, por paciente, de concentración sérica basal (LEV C<sub>0</sub>) del fármaco en estado de equilibrio estacionario. El periodo de reclutamiento incluyó desde junio de 2007 hasta diciembre de 2013.

Las variables clínicas y demográficas de los participantes se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas electrónicas. Las determinaciones analíticas y los informes farmacocinéticos se realizaron por la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia. En todos los pacientes, la extracción sanguínea se realizó previa a la primera toma de la mañana. El tiempo de seguimiento de cada paciente fue de 12 meses.

Se excluyeron los pacientes considerados como no adherentes y/o de adherencia dudosa al tratamiento, pacientes con enfermedades neurodegenerativas, pacientes oncológicos y aquellos con tiempo de seguimiento menor a un año. Además, se excluyeron aquellos que experimentaron alguna modificación en el tratamiento antiepiléptico concomitante durante el año de seguimiento.

Las variables recogidas fueron: edad (años), sexo, talla (cm), peso (Kg), índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>), creatinina sérica (mg/dL), pauta de LEV (mg/día) e intervalo de dosificación (h), forma farmacéutica, duración de la pauta, fecha y hora de la medición, LEV C<sub>0</sub> (µg/mL), diagnóstico, tipo y frecuencia de crisis, antiepilépticos concomitantes, dosificación de los mismos (mg/día) y concentraciones séricas basales (µg/mL), clasificación de los mismos como inductores (EIAEDs) o no inductores (NEIAEDs) y reacciones adversas.

La cuantificación de las LEV  $C_0$  se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) según la técnica desarrollada en la Unidad de Farmacocinética (26).

La efectividad del tratamiento en los 13 pacientes en los que se inició LEV durante el periodo del estudio (Grupo A), se analizó según la respuesta clínica, cuantificando la frecuencia mensual de crisis en la situación de inicio de tratamiento y al cabo de un año. Se midió el porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis a los 12 meses y se definió como *Respuesta Completa*, la reducción de las crisis de más del 90%; *Respuesta Parcial* se definió como una reducción de las crisis de entre 50 y 90% y la *No Respuesta*, como una reducción de las crisis <50% tras un año de evolución (27;28). Esta metodología no se pudo aplicar a los pacientes restantes (Grupo B) dado que se incluyeron en el estudio cuando ya estaban en tratamiento con LEV y en su caso, se procedió al análisis de la relación entre las concentraciones basales, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado, con el control de las crisis.

Los efectos adversos (EAs) se recogieron de la historia clínica electrónica en base a lo comunicado por los pacientes en sus visitas rutinarias de revisión en el Departamento de Neurología. Se estudió la relación entre las concentraciones basales y la frecuencia de los distintos EAs.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata<sup>®</sup> v12.0. Las variables cuantitativas se describieron como media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DE) en el caso de seguir una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico, cuando no fue así. Las variables cualitativas se describieron como porcentajes y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado. La significación se estableció para  $p < 0,05$ . Las diferencias entre las LEV  $C_0$  de los distintos grupos se analizaron por la prueba de t de student o el análisis de la varianza (ANOVA) según se valoraran dos o más grupos y la variable a analizar siguiera una distribución normal. De no seguir dicha distribución el análisis se realizó mediante *Test de Kruskal - Wallis* en el caso de comparaciones múltiples y el *Test de Mann*

*Whitney* para las comparaciones dos a dos. La significación se estableció para  $p < 0,05$ .

El tratamiento farmacocinético de los datos se realizó mediante análisis bayesiano, utilizando el software PKS<sup>®</sup> (Abbott Diagnostic) para la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se tomaron de la literatura científica, tratándose de un modelo farmacocinético lineal monocompartmental (29). Dicho modelo fue validado en la Unidad de Farmacocinética.

### **3.3.4 Resultados**

Se reclutaron 119 pacientes ambulatorios (52,94% hombres) de los que dispuso de un total de 196 concentraciones basales de LEV.

Los diagnósticos principales fueron epilepsia focal de causa estructural (57%), epilepsia focal de causa desconocida (17%) y epilepsia generalizada idiopática (26%). En todos los casos, LEV se administró en forma de comprimidos por vía oral.

En las tablas 1 y 2 se muestran, respectivamente, las características demográficas y antropométricas, y los parámetros farmacocinéticos de LEV estimados en la monitorización farmacocinética.

**Tabla 1:** Características demográficas y antropométricas de la población.

|  | <b>Grupo A<br/>(n=13)</b> | <b>Grupo B<br/>(n=106)</b> | <b>p</b> |
|--|---------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Sexo, (% Varones)</b>                                 | 69,23                     | 53,77                      | 0,33     |
| <b>Edad (años), <math>\bar{X}</math> (DE)</b>            | 44,84 ( 17,83)            | 42,68 (18,24)              | 0,55     |
| <b>Peso (Kg), <math>\bar{X}</math> (DE)</b>              | 69,10 (15,10)             | 71,13 (14,74)              | 0,93     |
| <b>Talla (cm), <math>\bar{X}</math> (DE)</b>             | 164,34 (9,21)             | 168,26 (9,12)              | 0,12     |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>), <math>\bar{X}</math> (DE)</b> | 25,48 (4,96)              | 25,07 (4,54)               | 0,58     |

**IMC:** Índice de masa corporal;  **$\bar{X}$  (DE):** Media (Desviación Estándar); **n:** número de pacientes.



**Tabla 2:** Parámetros farmacocinéticos individuales estimados por bayesianos y aclaramiento oral aparente de levetiracetam (L/h/Kg).

| Parámetro                          | Grupo A<br>(n=13) | Grupo B<br>(n=106) | p    |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|------|
| $K_e$ ( $h^{-1}$ ), $\bar{X}$ (DE) | 0,068 (0,031)     | 0,073 (0,035)      | 0,37 |
| $t_{1/2}$ (h), $\bar{X}$ (DE)      | 12,209 (4,995)    | 11,193 (4,136)     | 0,34 |
| Vd (L/Kg), $\bar{X}$ (DE)          | 0,776 (0,114)     | 0,764 (0,121)      | 0,58 |
| LEV CL (L/h/Kg), $\bar{X}$ (DE)    | 0,059 (0,035)     | 0,053 (0,025)      | 0,32 |
| LEV CL/F (L/h/Kg), $\bar{X}$ (DE)  | 0,063 (0,021)     | 0,061 (0,038)      | 0,35 |

*$K_e$ : Constante de eliminación;  $t_{1/2}$ : Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; LEV CL: Aclaramiento total de levetiracetam; LEV CL/F: Aclaramiento oral aparente de levetiracetam;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación Estándar); n: número de pacientes.*

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el aclaramiento total de (LEV CL) estimado por bayesianos y el aclaramiento oral aparente de LEV (LEV CL/F) del grupo A ( $p=0,79$ ) y B ( $p=0,09$ ).

### Efectividad:

A lo largo del estudio no se pudieron completar los datos de 14 pacientes (11,76%) debido a que no acudieron a la visita anual de Neurología, por lo que en el análisis de los resultados únicamente se incluyeron 105 pacientes. Ninguno de ellos pertenecía al grupo A.

Es importante recordar que la mayoría de los pacientes ya estaba en tratamiento con LEV cuando comenzó el estudio. Tal y como se muestra en la tabla 3, solamente 13 de ellos comenzaron el tratamiento durante este periodo (Grupo A). La mediana de crisis anual antes de empezar el tratamiento en estos pacientes fue de 3 (1-7). A los 12 meses, de estos 13 pacientes, 11 presentaron respuesta completa (85%) y 2 presentaron respuesta parcial (15%).

Dentro del grupo A, en los pacientes en respuesta completa (n=11), los diagnósticos principales fueron: epilepsia focal (90,91%) y epilepsia generalizada (9,09%). De los dos pacientes que obtuvieron respuesta parcial, uno de ellos tenía diagnóstico de epilepsia focal y el otro de epilepsia generalizada.

El tratamiento fue efectivo tanto en monoterapia como en terapia combinada con tasas de respuesta completa del 84% y 86%, respectivamente. En estos pacientes se compararon las dosis de LEV entre el grupo de monoterapia (n=5) y el de terapia combinada (n=6) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,84$ ). En cambio, sí las hubo cuando se compararon las LEV  $C_0$  ( $p=0,044$ ).

En el grupo de monoterapia se observan LEV  $C_0 >20 \mu\text{g/mL}$  en los pacientes en respuesta completa. Sin embargo, en este mismo grupo, en el paciente en respuesta parcial, LEV  $C_0$  fue de  $15,4 \mu\text{g/mL}$ , casi un 38% inferior a la media de LEV  $C_0$  de los pacientes en respuesta completa.

Durante el año de seguimiento no se realizó ninguna optimización del tratamiento con LEV en estos pacientes.

**Tabla 3:** Dosis y concentraciones séricas de levetiracetam en los pacientes del grupo A, en función del tipo de terapia y de respuesta alcanzada.

| Características de Tratamiento             | n<br>(RC/RP) | Respuesta<br>Completa (RC) | Respuesta<br>Parcial (RP) | p    |
|--|--------------|----------------------------|---------------------------|------|
| <b>Monoterapia</b>                         |              |                            |                           |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 5/1          | 2.100 (741,62)             | 2.000                     | 0,75 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 5/1          | 24,74 (13,99)              | 15,4                      | 0,38 |
| <b>Terapia Combinada</b>                   |              |                            |                           |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 6/1          | 2.000 (894,42)             | 1.000                     | 0,29 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 6/1          | 13,65 (3,11)               | 16,1                      | 0,62 |
| <b>TOTAL</b>                               |              |                            |                           |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 11/2         | 2.045,45 (789,13)          | 1.500 (707,11)            | 0,35 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 11/2         | 18,69 (10,80)              | 15,75 (0,49)              | 0,84 |

*LEV* : Levetiracetam; *LEV C<sub>0</sub>*: Concentración sérica basal de levetiracetam;  $\bar{X}(DE)$ : Media (Desviación estándar); *RC*: Respuesta completa; *RP*: Respuesta parcial.

En cuanto a la comedificación en este grupo A, tal y como se observa en la tabla 4, la combinación más frecuente fue LEV + Oxcarbazepina (OXC), utilizada en el 27,3% de los pacientes libres de crisis. Todas las C<sub>0</sub> analizadas se encontraron dentro del rango de referencia establecido para cada fármaco (30).

En el grupo de respuesta parcial, el paciente en terapia combinada recibía Lamotrigina (LTG) y Ácido Valproico (DPA). Se trata de un paciente anciano con deterioro de la función renal (Aclaramiento de creatinina <30 mL/min), por lo que recibe una dosis baja de LEV (1.000 mg), en administración única diaria.

**Tabla 4:** Comedicación recibida por los pacientes del grupo A.

| Comedicación                               | n (RC/RP) | Respuesta Completa (RC) | Respuesta Parcial (RP) |
|--|-----------|-------------------------|------------------------|
| <u>+OXC</u>                                |           |                         |                        |
| OXC Dosis/día (mg) $\bar{X}$ (DE)          | 3/0       | 1.366,66 (375,27)       |                        |
| MHD C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 3/0       | 20,76 (1,42)            |                        |
| <u>+CBZ</u>                                |           |                         |                        |
| CBZ Dosis/día (mg)                         | 1/0       | 900                     |                        |
| CBZ C <sub>0</sub> (µg/mL)                 | 1/0       | 9,05                    |                        |
| <u>+DPA</u>                                |           |                         |                        |
| DPA Dosis/día (mg)                         | 1/0       | 1200                    |                        |
| DPA C <sub>0</sub> (µg/mL)                 | 1/0       | 73,3                    |                        |
| <u>+TOP</u>                                |           |                         |                        |
| TOP Dosis/día (mg)                         | 1/0       | 150                     |                        |
| TOP C <sub>0</sub> (µg/mL)                 | 1/0       | 10,3                    |                        |
| <u>+LTG+DPA</u>                            |           |                         |                        |
| LTG Dosis/día (mg)                         | 0/1       |                         | 200                    |
| LTG C <sub>0</sub> (µg/mL)                 | 0/1       |                         | 8,6                    |
| DPA Dosis/día (mg)                         | 0/1       |                         | 1.000                  |
| DPA C <sub>0</sub> (µg/mL)                 | 0/1       |                         | 69,6                   |

**OXC:** Oxcarbazepina; **MHD:** Metabolito monohidroxido de Oxcarbazepina; **CBZ;** Carbamazepina, **DPA;** Ácido Valproico; **TOP:** Topiramato; **LTG:** Lamotrigina; **C<sub>0</sub>:** Concentración sérica basal;  **$\bar{X}$  (DE):** Media (Desviación estándar); **RC:** Respuesta Completa; **RP:** Respuesta parcial.

La metodología seguida anteriormente en la valoración de la respuesta, no se pudo aplicar a los 92 pacientes restantes (Grupo B). En este grupo se analizaron las concentraciones basales tanto en monoterapia como en tratamiento combinado y su relación con el control de las crisis. En las tablas 5 y 6 se muestran las dosis y LEV  $C_0$  del grupo B en función del tipo de terapia y la respuesta alcanzada, al inicio del estudio y a los 12 meses de seguimiento, respectivamente.

Dentro del grupo B, el tiempo de tratamiento con LEV previo al inicio del estudio, fue de 2,5 años (0,5 - 7 años). La terapia con dicho fármaco se había instaurado debido múltiples factores: ineficacia de tratamientos previos (25%), reacciones adversas o intolerancia a tratamientos previos (30%), posible embarazo (5%), simplificación de la terapia (10%) e inicio de LEV como primera opción de tratamiento (30%).

Al inicio del estudio, dentro del grupo B existía un subgrupo de pacientes que ya estaban libres de crisis (n=20). Se estudió cada caso y se vio que en todos ellos, la ausencia de crisis estaba relacionada con el tratamiento con LEV. Por tanto, se consideró que LEV había sido efectivo en todos ellos. En estos pacientes (n=20), los diagnósticos principales fueron: epilepsia focal (65%) y epilepsia generalizada (35%). Durante el año de seguimiento, de los 72 pacientes restantes del grupo B (76,4% con epilepsia parcial y 23,6% con epilepsia generalizada), 17 quedaron libres de crisis, 32 redujeron sus crisis y 23 se mantuvieron tal y como estaban al inicio del estudio.

**Tabla 5:** Dosis y concentraciones séricas de levetiracetam en los pacientes del grupo B al inicio del estudio, según el tipo de terapia y el control de la enfermedad.

| Características                            | n<br>(PLC/PC) | Pacientes libres<br>de crisis (PLC) | Pacientes con<br>crisis (PC) | p    |
|--|---------------|-------------------------------------|------------------------------|------|
| <b>Monoterapia</b>                         |               |                                     |                              |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 13/30         | 1.807,69 (596,46)                   | 2.125 (1.092,19)             | 0,10 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 13/30         | 24,57 (9,66)                        | 18,33 (9,98)                 | 0,41 |
| <b>Terapia Combinada</b>                   |               |                                     |                              |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 7/42          | 2.156,23 (639,99)                   | 2.452,38 (802,51)            | 0,56 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 7/42          | 15,75 (7,47)                        | 21,66 (11,54)                | 0,33 |
| <b>TOTAL</b>                               |               |                                     |                              |      |
| LEV Dosis/día (mg), $\bar{X}$ (DE)         | 20/72         | 1.937,50 (638,02)                   | 2.295,39 (938,53)            | 0,14 |
| LEV C <sub>0</sub> (µg/mL), $\bar{X}$ (DE) | 20/72         | 21,71 (9,71)                        | 20,28 (10,97)                | 0,43 |

LEV : Levetiracetam; LEV C<sub>0</sub>: Concentración sérica basal de levetiracetam;  $\bar{X}$  (DE): Media ±(Desviación estándar); PLC: Pacientes libres de crisis; PC: Pacientes con crisis

Se compararon las dosis de LEV entre el grupo de monoterapia (n=13) y el de terapia combinada (n=7) de los pacientes libres de crisis al inicio del estudio y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,181). En cambio, sí las hubo al comparar las LEV C<sub>0</sub> (p=0,039), encontrando valores inferiores en el grupo de terapia combinada.

**Tabla 6:** Dosis y concentraciones séricas de levetiracetam en los pacientes del grupo B a los 12 meses, según el tipo de terapia y el control de la enfermedad.

| Características   | Pacientes libres de crisis (PLC) (n=37) |                        |                   | p     |
|---|---|------------------------|-------------------|-------|
|   | Mejoría de Crisis (n=32)                | No modificación (n=23) |                   |       |
| <b>Monoterapia (n)</b>                                      | 24                                      | 17                     | 2                 |       |
| <b>LEV Dosis/día (mg), <math>\bar{X}</math> (DE)</b>        | 2.083,33 (995,37)                       | 2.191,17 (737,02)      | 3.000 (707,10)    | 0,07  |
| <b>LEV C<sub>0</sub> (µg/mL), <math>\bar{X}</math> (DE)</b> | 27,83 (10,71)                           | 20,03 (5,24)           | 25,05 (6,71)      | 0,32  |
| <b>Terapia Combinada</b>                                    | 13                                      | 15                     | 21                |       |
| <b>LEV Dosis/día (mg) <math>\bar{X}</math> (DE)</b>         | 2.134,61 (740,32)                       | 2.466,66 (743,22)      | 2.571,42 (694,51) | 0,009 |
| <b>LEV C<sub>0</sub> (µg/mL), <math>\bar{X}</math> (DE)</b> | 16,05 (5,14)                            | 21,33 (12,81)          | 23,74 (11,19)     | 0,08  |
| <b>TOTAL</b>  |   |                        |                   |       |
| <b>LEV Dosis/día (mg), <math>\bar{X}</math> (DE)</b>        | 2.101,35 (904,19)                       | 2.320,31 (741,17)      | 2.608,69 (673,46) | 0,006 |
| <b>LEV C<sub>0</sub> (µg/mL), <math>\bar{X}</math> (DE)</b> | 22,42 (10,89)                           | 20,28 (10,97)          | 24,24 (10,77)     | 0,40  |

**LEV** : Levetiracetam; **LEV C<sub>0</sub>**: Concentración sérica basal de levetiracetam;  **$\bar{X}$  (DE)**: Media (Desviación estándar); **PLC**: Pacientes libres de crisis.

En la tabla 6, en el grupo de pacientes libres de crisis a los 12 meses, se compararon las dosis de LEV entre el grupo de monoterapia (n=24) y el de terapia combinada (n=13) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,13). En cambio, sí las hubo al comparar las LEV C<sub>0</sub> (p=0,041). Sin embargo, en el grupo de pacientes con mejoría de crisis y en el de no

modificación no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon ambos grupos.

En las tablas 7, 8 y 9 se puede observar la comedicación recibida por los pacientes en función de su respuesta (pacientes libres de crisis, mejoría o no modificación de las crisis, respectivamente).

Se realizó optimización posológica tras monitorización farmacocinética en 27 pacientes del grupo B. Los ajustes posológicos se realizaron tras la primera monitorización. Las dosis medias de LEV antes y después de la optimización fueron de 1.907,40 (742,57) vs. 2.402,96 (732,82) mg/día, respectivamente ( $p=0,018$ ). Las LEV  $C_0$  obtenidas antes y después de la optimización fueron de 15,42 (10,74) vs. 18,96 (5,81)  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente ( $p=0,004$ ).

En 25 de ellos, se realizaron incrementos de la dosis del fármaco, mientras que en 2 pacientes se realizaron reducciones de dosis por reacciones adversas (alteraciones de conducta). La optimización se realizó tanto en pacientes en monoterapia (29,6%), como en terapia combinada (70,4%). Dentro de la terapia combinada, las asociaciones entre LEV y EIAEDs se vieron optimizadas en el 82% de los casos.

Tras la optimización posológica, 8 pacientes quedaron libres de crisis (29,62%), 13 pacientes mejoraron (48,15%) y 6 (22,23%) no experimentaron mejoría.



**Tabla 7:** Comedicación en el grupo de pacientes libres de crisis (n=13).

| Comedicación | n | Dosis/día (mg)<br>$\bar{X}$ (DE) | C <sub>0</sub> (µg/mL)<br>$\bar{X}$ (DE) | Optimización LEV |
|--------------|---|----------------------------------|--|------------------|
| +OXC         | 3 | 1.700 (173)                      | 15,1 (3,35)                              | 1                |
| +LTG         | 3 | 433,33 (104,08)                  | 6,8 (1,57)                               | -                |
| +CBZ         | 2 | 900 (300)                        | 5,95 (1,01)                              | -                |
| +PB          | 1 | 125                              | 20,05                                    | -                |
| +ZNS         | 1 | 300                              | 21,3                                     | -                |
| +LAC         | 1 | 400                              | 12,01                                    | -                |
| +CBZ         | 1 | 900                              | 5,30                                     | 1                |
| +PB          |   | 200                              | 33,63                                    |                  |
| +DPA         | 1 | 1.400                            | 76,69                                    | 1                |
| +TOP         |   | 100                              | 7,60                                     |                  |

**OXC:** Oxcarbazepina; **CBZ:** Carbamazepina; **LTG:** Lamotrigina; **PB:** Fenobarbital; **DPA:** Ácido Valproico; **TOP:** Topiramato; **ZNS:** Zonisamida; **LAC:** Lacosamida; **LEV:** Levetiracetam; **C<sub>0</sub>:** Concentración sérica basal;  $\bar{X}$  (DE): Media (Desviación Estándar).

37 pacientes se encontraron libres de crisis a los 12 meses. De ellos, 20 estaban libres de crisis desde el principio, y en los 17 restantes, se optimizó la terapia en 8 pacientes (5 pacientes en monoterapia, 2 con EIAEDs y 1 con NEIAEDs), quedando libres de crisis tras 12 meses de seguimiento. La combinación de AEDs utilizada con más frecuencia en este grupo fue LEV + Oxcarbazepina (OXC) (23%) y LEV+ Lamotrigina (LTG) (23%).

**Tabla 8:** Comedicación en el grupo B de pacientes con mejoría de crisis (n=15).

| Comedicación         | n | Dosis/día (mg)<br>$\bar{X} \pm (DE)$ | $C_0$ ( $\mu\text{g/mL}$ )<br>$\bar{X}$ (DE) | Optimización LEV |
|----------------------|---|--------------------------------------|--|------------------|
| +DPA                 | 1 | 2.000                                | 82,5   | 1                |
| +LTG                 | 1 | 200                                  | 4,90   | -                |
| +TOP                 | 2 | 250                                  | 5,95 (1,01)                                  | -                |
| +ZNS                 | 1 | 200                                  | 13,30  | -                |
| +DPA<br>+LTG         | 1 | 1.200<br>70                          | 74,30<br>2,7                                 | 1                |
| +CBZ<br>+LTG         | 1 | 300<br>25                            | 15,7<br>2,1                                  | 1                |
| +LTG<br>+PB          | 1 | 400<br>200                           | 8,30<br>28,20                                | 1                |
| +PB<br>+TOP          | 1 | 200<br>150                           | 30,34<br>11,32                               | 1                |
| +PB<br>+OXC          | 2 | 100<br>1500 (422,26)                 | 26,65 (3,54)<br>20,3 (7,54)                  | 1                |
| +OXC<br>+ZNS         | 1 | 1200<br>100                          | 22,25<br>10,56                               | 1                |
| +DPH<br>+CBZ<br>+PB  | 1 | 400<br>1200<br>100                   | 14,45<br>9,43<br>11,32                       | -                |
| +DPH<br>+CBZ<br>+LAC | 1 | 400<br>1200<br>50                    | 13,43<br>10,23<br>6,50                       | 1                |

**OXC:** Oxcarbazepina; **CBZ:** Carbamazepina; **LTG:** Lamotrigina; **PB:** Fenobarbital; **DPA:** Ácido Valproico; **TOP:** Topiramato; **ZNS:** Zonisamida; **LAC:** Lacosamida; **LEV:** Levetiracetam; **DPH:** Fenitoína; **C<sub>0</sub>:** Concentración sérica basal;  **$\bar{X}$  (DE):** Media (Desviación Estándar).

32 pacientes experimentaron mejoría, reduciendo el número de crisis a los 12 meses. Se partió de una mediana de 4 (1-8) crisis al mes y al final del estudio se redujo a 2 (1-6) crisis al mes. De ellos, se optimizó la terapia en 13 pacientes (5 en monoterapia, 6 con EIAEDs y 2 con NEIAEDs). La combinación de AEDs utilizada con más frecuencia en este grupo fue Topiramato (TOP) (13,3%) y Fenobarbital (PB) + OXC (13,3%).

En 23 pacientes no se modificó el número de crisis tras el año de tratamiento. Se partía de una situación de 7 (1- 60) crisis/mes y al final del estudio fue de 6 (1- 60) crisis/mes. En este grupo se realizó se optimizó la terapia en 6 pacientes que recibían terapia combinada con EIAEDs (tabla 9). La combinación más utilizada fue carbamazepina (CBZ) (35%). Los pacientes podrían incluirse dentro del diagnóstico de *epilepsia refractaria*, debido a la imposibilidad de controlar la enfermedad con la terapia establecida.

**Tabla 9:** Comedicación en el grupo de pacientes en los que no hubo modificación de las crisis (n=21).

| Comedicación | n | Dosis/día (mg)<br>$\bar{X}$ (DE) | C <sub>0</sub> (µg/mL)<br>$\bar{X}$ (DE) | Optimización LEV |
|--------------|---|----------------------------------|--|------------------|
| +CBZ         | 8 | 971,48 (292,77)                  | 9,28 (2,01)                              | 3                |
| +DPA         | 2 | 1.350 (212,32)                   | 82,29 (25,66)                            | -                |
| +LTG         | 2 | 425 (35,36)                      | 5,25 (0,64)                              | -                |
| +OXC         | 2 | 1.350 (646,40)                   | 13,90 (3,39)                             | 1                |
| +PGB         | 1 | 450                              | No monitorización                        | -                |
| +GBP         | 1 | 1.800                            | No monitorización                        | -                |
| +DPH         | 1 | 300                              | 13,50                                    | -                |
| +OXC         |   | 1800                             | 11,43                                    |                  |
| +PB          | 1 | 300                              | 36,75                                    | 1                |
| +ZNS         |   | 100                              | 15,41                                    |                  |
| +CBZ         | 3 | 866,66 (305,50)                  | 6,15 (1,03)                              | 1                |
| +PB          |   | 116,66 (76,37)                   | 18,70 (4,41)                             |                  |

**PB:** Fenobarbital; **OXC:** Oxcarbazepina; **CBZ:** Carbamazepina; **LTG:** Lamotrigina; **DPA:** Ácido Valproico; **LEV:** Levetiracetam; **TOP:** Topiramato; **ZNS:** Zonisamida; **GBP:** Gabapentina; **PGB:** Pregabalina; **DPH:** Fenitoína. **C<sub>0</sub>:** Concentración sérica basal;  **$\bar{X}$  (DE):** Media (Desviación Estándar).

### Seguridad:

En general, se observó una buena tolerancia al tratamiento. De los 119 pacientes estudiados, 40 (34%) presentaron algún tipo de EA asociado al uso de LEV, que en ningún caso condujo a la suspensión del tratamiento.

Los EAs más frecuentes fueron: somnolencia (40%), dolor de cabeza (27,5%), desórdenes neuropsiquiátricos (22,5%), infecciones (12,5%), astenia (10%), molestias gastrointestinales (7,5%) y mareo (7,5%). Solo en dos pacientes tuvo que reducirse la dosis por alteraciones en la conducta. Estos pacientes presentaron LEV C<sub>0</sub> de 52,3 µg/mL y 43,2 µg/mL, respectivamente.

Asimismo, se estudió el efecto de la LEV C<sub>0</sub> medida en la aparición o no de EAs. A pesar de que la LEV C<sub>0</sub> en pacientes con EAs fue ligeramente mayor que la LEV C<sub>0</sub> en pacientes sin EAs, estas diferencias no mostraron diferencias estadísticamente significativas [ $\bar{X}$  (DE): 22,71 (10,93) µg/mL vs. 19,86 (9,71) µg/mL; p=0,17]. A pesar de ello, se observó que LEV C<sub>0</sub> >30 µg/mL, se asociaban con mayor frecuencia de efectos adversos. El 62,5% de los pacientes con somnolencia y el 45% de los pacientes con cefalea presentaban concentraciones por encima de este valor.

### **3.3.5 Discusión**

En los ensayos clínicos en vida real disponibles, en los que se analiza la efectividad de LEV, los pacientes seleccionados no tomaban LEV previamente, y sin embargo, en este trabajo, la mayoría de pacientes estaba en tratamiento con LEV con anterioridad, por lo que es difícil comparar nuestros resultados con la bibliografía existente. Únicamente, 13 pacientes (grupo A) comenzaron con LEV durante el periodo del estudio, y al evaluar la efectividad del fármaco a los 12

meses, se observó una respuesta completa en el 85% de los pacientes y una respuesta parcial en el 15% de los mismos. Dichas tasas de respuesta son muy superiores a las descritas en los estudios en vida real como el KEEPER (31) o el SKATE (27), o en estudios de larga duración como los realizados por Kang *et al.* o Bootsma *et al.* (24;25), en los que se presentan datos de libertad de crisis en el 20% - 30% de los pacientes. También es cierto que en nuestro estudio, los pacientes del grupo A presentaron 3 (1-7) crisis anuales, mientras en los estudios comentados anteriormente se partía de frecuencias de crisis muy superiores. En ninguno de estos pacientes se realizaron ajustes posológicos durante el año de seguimiento.

En el grupo A puede concluirse que LEV es efectivo tanto en monoterapia (86%) como terapia combinada (84%). De los 11 pacientes respondedores, 10 presentaban epilepsia focal y solamente uno presentó epilepsia generalizada, por lo que, aunque se observa que LEV es útil en epilepsia focal, para corroborar su efectividad en epilepsia generalizada, sería necesario disponer de más pacientes con este diagnóstico.

En el grupo B no se pudo valorar la efectividad del fármaco pero se analizaron las concentraciones basales tanto en monoterapia como en tratamiento combinado y su relación con el control de las crisis.

Levetiracetam se comercializó como terapia concomitante en el tratamiento de epilepsia focal, aunque cada vez hay más evidencia de su efectividad en crisis generalizadas (7;8). En el grupo B también se observó que LEV es útil tanto en el tratamiento de la epilepsia focal, como de la epilepsia generalizada, aunque sólo hubo un 26% de los pacientes estudiados con este último diagnóstico. Tal y como se observa en la muestra, el tratamiento con LEV es más frecuente en pacientes con epilepsia focal.

La efectividad del tratamiento antiepiléptico requiere una terapia individualizada para maximizar la eficacia y minimizar, tanto como sea posible, los efectos

adversos. Por tanto, la determinación de las concentraciones séricas tanto de LEV como del resto de antiepilépticos, es fundamental en la optimización de la terapia, debido principalmente a la gran variabilidad farmacocinética que presentan estos fármacos y el estrecho margen terapéutico de la mayoría de ellos (30).

En nuestro trabajo, se realizó ajuste posológico en 27 pacientes (29,3%), de los cuales, 14 pacientes (51,85%) recibían medicación concomitante con EIAEDs. En estos últimos, LEV estaba infradosificado, e incluso en algunos casos, no se alcanzaba el rango de referencia establecido (32), por lo que se realizaron incrementos en las pautas diarias de LEV. De los 14 pacientes, 2 quedaron libres de crisis, 6 redujeron sus crisis y en 6 no hubo mejoría al final del estudio.

También se realizaron ajustes posológicos en pacientes en monoterapia con LEV. En este caso, de los 10 pacientes en monoterapia en los que se realizó optimización de la terapia, en 2 se redujo la dosis de LEV por EAs (alteraciones de conducta). Estos pacientes presentaron LEV  $C_0$  de 52,3  $\mu\text{g/mL}$  y 43,2  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. De los 8 restantes, 3 de ellos quedaron libres de crisis al final del estudio y en el resto se redujo el número de crisis.

Por tanto, la optimización del tratamiento tras monitorización farmacocinética fue efectiva en el 77,8% de pacientes. En el 48,2% de ellos se redujo el número de crisis y el 29,6% quedaron libres de crisis. Sin embargo, en el 22,2% restante, no hubo ninguna modificación en el número de crisis a pesar de la optimización.

Por otro lado, existe aproximadamente un 30% de los pacientes a los que no se les realizó ninguna intervención y sin embargo, en el resultado final se vio que durante ese año habían reducido sus crisis. Este hecho puede ser debido a la evolución de la enfermedad, cambios en los pacientes (estilos de vida, estrés...), periodos de latencia (33)...

La media de LEV  $C_0$  analizadas en este trabajo ronda los 20  $\mu\text{g/mL}$ . Dichas concentraciones se encuentran dentro del rango de referencia que se estableció

en un primer momento para LEV (32), 12 - 46  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (70 – 270  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) como terapia *add-on*. Sin embargo, estarían situadas en el límite inferior del rango establecido por Stepanova *et al.* (34) en un reciente trabajo en pacientes adultos epilépticos. Proponen un nuevo rango terapéutico comprendido entre 20 - 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para un mejor manejo de la epilepsia, sobre todo, en el caso de LEV en monoterapia. El límite superior de 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , aunque es inferior al propuesto anteriormente, conduce a que gran número de pacientes epilépticos reduzcan su número de crisis con muy baja presencia de EAs.

Las LEV  $C_0$  fueron mayores en los grupos de monoterapia que en los de terapia combinada. En los pacientes libres de crisis del grupo A, la media (DE) de LEV  $C_0$  de monoterapia y de terapia combinada fueron de 24,74 (13,99)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vs. 13,65 (3,11)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $p=0,044$ ), respectivamente (tabla 4). En el grupo B, fueron de 27,83 (10,71)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vs. 16,05 (5,14)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $p=0,041$ ), respectivamente (tabla 6). La media de LEV  $C_0$  del grupo de la terapia combinada fue un aproximadamente un 40% menor que la del grupo de monoterapia. Por tanto, nuestros resultados en monoterapia son acordes a lo expuesto por Stepanova *et al.* (34). Además, si se consideran las respuestas observadas en el grupo A en monoterapia y se contrasta la concentración del único paciente que tuvo respuesta parcial (15,4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) respecto al resto que obtuvieron respuesta completa, se podría plantear el beneficio de la monitorización para alcanzar un objetivo de LEV  $C_0$  con mayor probabilidad de respuesta.

Sin embargo, en el grupo de la terapia combinada, se observan LEV  $C_0$  más bajas que probablemente, se corresponden con el aprendizaje del manejo del fármaco desde su comercialización como terapia *add-on*. Habitualmente, los fármacos que los clínicos seleccionan para la terapia combinada con LEV incluyen AEDs inductores, y en este trabajo, las combinaciones más habituales fueron CBZ y OXC. Anteriormente, ya se ha comentado la utilidad de la monitorización farmacocinética en la optimización del tratamiento en estas combinaciones.



En cuanto a la dosis de LEV recomendada, según los resultados de diversos ensayos, se estableció un rango que comprende entre 1.000 y 3.000 mg/día (35). En el presente trabajo, las dosis más utilizadas rondaron los 2.000 mg diarios. Las dosis más altas, las presentaron los pacientes en los que no se modificó el número de crisis, tal y como se observa en la tabla 6. Los pacientes de este grupo desarrollaron epilepsia fármaco-resistente, debido a la imposibilidad de controlar totalmente la enfermedad con las combinaciones de AEDs pautadas.

Se ha comprobado la utilidad del modelo farmacocinético monocompartimental empleado ya que permite una buena estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales y es idóneo para el manejo clínico de LEV, dada la estrategia de muestreo habitual.

En cuanto a la seguridad, en general, las reacciones adversas relacionadas con LEV, son poco frecuentes y normalmente bien toleradas (13). Los EAs más frecuentes documentados fueron: somnolencia (40%), dolor de cabeza (27,5%) y desórdenes neuropsiquiátricos (22,5%).

Los ensayos pre-comercialización (21-23) lo definían como un fármaco seguro, siendo la somnolencia, la astenia y el dolor de cabeza, los EAs más notificados. Estos estudios apenas encontraban diferencias significativas entre los EAs de los grupos de LEV y placebo. Por ejemplo, en el estudio de Shorvon *et al.* (22) los EAs notificados más frecuentemente fueron: somnolencia (9,4-11,3%), astenia (8-13%), mareo (4,7-6,6%) y dolor de cabeza (13-16%). Las incidencias eran bajas y la diferencia frente a placebo rondaba entre 5 y 7%. Sin embargo, con el paso del tiempo se ha visto que estos EAs son más frecuentes de lo que se creía en un primer momento. Además, la media de edad de los pacientes de los ensayos clínicos rondaba los 36 años, lo que hace difícil predecir qué puede ocurrir, por ejemplo, en pacientes ancianos en los que LEV es un fármaco ampliamente utilizado (36).

Estudios en vida real como el de Kwan *et al.* (37) mostraban resultados semejantes a los encontrados en este trabajo. La somnolencia (30,3%) era el EA más notificado, seguido de mareo (14,7%), dolor de cabeza (6,4%) y cansancio (6%). Otros estudios como el de Lambrechts *et al.* (27) o Verrotti *et al.* (38) también presentaron resultados similares, siendo los EAs reportados más frecuentemente los referidos al sistema nervioso central (somnolencia, mareo, irritabilidad, pérdida de memoria) y otros EAs generales como cansancio o dolor de cabeza.

Los intentos de establecer una relación entre las LEV  $C_0$  y los EAs de los pacientes de este estudio no produjeron resultados significativos. A pesar de ello, se observó que LEV  $C_0 > 30 \mu\text{g/mL}$ , se asociaban con mayores tasas de somnolencia y cefalea en dicha población. Se realizó ajuste posológico debido a los EAs en dos pacientes, en los que tuvo que reducirse la dosis por alteraciones en la conducta.

Por tanto, el hecho de poder conocer la concentración basal y relacionarla con los EAs o con la efectividad del fármaco, hace que la monitorización rutinaria de LEV sea una herramienta fundamental para el clínico (39), a la hora de optimizar la terapia con el fármaco.

Una de las limitaciones de este estudio es su diseño retrospectivo, haciendo difícil la recogida de información relevante. Datos como el peso o el número de crisis no estuvieron disponibles en algunos pacientes por lo que tuvieron que ser excluidos del análisis. Por otro lado, es importante resaltar que en cuanto a la seguridad, que en algunos casos, LEV se adicionó como terapia concomitante a los regímenes de AED ya existentes, por lo que puede ser más difícil determinar qué EAs fueron causados por LEV o por la combinación de fármacos. Otra limitación fue el pequeño tamaño muestral. Serían necesarios estudios en los que se incluya un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados. Estas limitaciones son frecuentes en los estudios en el mundo real, sin embargo los hallazgos obtenidos aportan gran información para la práctica clínica diaria.

### **3.3.6 Conclusiones**

Este estudio apoya la utilidad de LEV en la práctica clínica habitual para la reducción de crisis, tanto en los pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo del estudio con tasas de respuesta completa en el 85% de ellos, como para los que ya recibían dicho fármaco. Fue efectivo tanto en monoterapia (86%) como en terapia combinada (84%).

Se observó que LEV es útil tanto en el tratamiento de epilepsia focal, como generalizada, aunque sólo un 26% de pacientes presentaron epilepsia generalizada.

El 77,8% de los pacientes en los que se realizó optimización posológica tras la monitorización farmacocinética, experimentaron una reducción de las crisis o ausencia de las mismas tras el año de seguimiento.

En los pacientes libres de crisis, tanto del grupo A como del grupo B, las LEV  $C_0$  del grupo de la terapia combinada fueron un aproximadamente un 40% menores que las del grupo de monoterapia. Se confirma la necesidad de incrementar el umbral inferior del rango terapéutico en pacientes en monoterapia.

El fármaco muestra, en general, un buen perfil de tolerancia. Los EAs que presenta son habitualmente leves y, según nuestros resultados, no existe una clara relación entre las LEV  $C_0$  y los EAs de los pacientes. Sólo se requirió reducción en la dosis de LEV en un 2,2% de pacientes del grupo B.

Los parámetros farmacocinéticos individuales estimados por metodología bayesiana fueron: LEV CL de 0,056 (0,023) L/h/Kg;  $t_{1/2}$  de 11,65 (4,35) h y Vd de 0,76 (0,12) L/Kg. Se confirmó la utilidad del modelo monocompartmental en la monitorización farmacocinética rutinaria de LEV.

### 3.3.7 **Bibliografía**

- (1) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
- (2) Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:919-26.
- (3) Bauer J, Ben-Menachem E, Kramer G, Fryze W, Da SS, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:169-76.
- (4) Patsalos PN. New antiepileptic drugs. *Ann Clin Biochem*. 1999;36 :10-9.
- (5) Patsalos PN. Some new developments in therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 1999;21:139.
- (6) Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr., Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009;50:1141-9.
- (7) Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B, Gergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epileps. *Seizure*. 2003;12:617-20.
- (8) Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008;70:607-16.

- (9) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- (10) Hakami T, Todaro M, Petrovski S, Macgregor L, Velakoulis D, Tan M, et al. Substitution Monotherapy With Levetiracetam vs Older Antiepileptic Drugs: A Randomized Comparative Trial. *Arch Neurol*. 2012;69:1563-71.
- (11) Gidal BE, Baltés E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res*. 2005;64:1-11.
- (12) Zheng F, Du C, Wang X. Levetiracetam for the treatment of status epilepticus. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1113-21.
- (13) Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure*. 2003;12:136-40.
- (14) French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res*. 2001;47:77-90.
- (15) Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42:24-7.
- (16) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85:77-85.
- (17) Contin M, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004;26:375-9.

- (18) Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 2007;48:1351-9.
- (19) May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of Levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit*. 2003;25:690-9.
- (20) Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2000;9:80-7.
- (21) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55:236-42.
- (22) Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000;41:1179-86.
- (23) Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000;41:1276-83.
- (24) Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2007;10:296-303.

- (25) Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord.* 2013;15:302-10.
- (26) Zufia L, Aldaz A, Ibanez N, Giraldez J, Viteri C. LC method for therapeutic drug monitoring of levetiracetam: evaluation of the assay performance and validation of its application in the routine area. *Clin Biochem.* 2010;43:473-82.
- (27) Lambrechts DA, Sadzot B, van PW, van Leusden JA, Carpay J, Bourgeois P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure.* 2006;15:434-42.
- (28) Tekgul H, Gencpinar P, Cavusoglu D, Dundar NO. The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population. *Seizure.* 2016;36:16-21.
- (29) Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:503-12.
- (30) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, 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;49:1239-76.
- (31) Morrell MJ, Leppik I, French J, Ferrendelli J, Han J, Magnus L. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res.* 2003;54:153-61.

- (32) Leppik IE. The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:44-5.
- (33) Gomez-Ibanez A, Gasca-Salas C, Urrestarazu E, Viteri C. Clinical phenotypes within non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs. *Seizure*. 2013;22:20-3.
- (34) Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure*. 2014;23:371-6.
- (35) Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol*. 2006;13:942-6.
- (36) Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinkka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011;20:305-11.
- (37) Kwan P, Lim SH, Chinvarun Y, Cabral-Lim L, Aziz ZA, Lo YK, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study. *Epilepsy Behav*. 2010;18:100-5.
- (38) Verrotti A, Prezioso G, Di SF, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure*. 2015;31:49-55.
- (39) Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:707-24.







## 4. Discusión general

---



Debido al uso creciente de levetiracetam, tanto en Neurología como en Psiquiatría, se hace necesario ahondar en aspectos de la disposición de este fármaco, tales como su dependencia de ciertas variables demográficas o antropométricas o su capacidad de interaccionar farmacológicamente. En su manejo en el marco asistencial, se han observado hallazgos inesperados contrapuestos con la información disponible en el momento de su comercialización, que hacen ineludible esta investigación.

Este trabajo de investigación se subdividió en tres estudios. A continuación se comentarán los datos más relevantes de cada uno:

Uno de los aspectos más debatidos durante este estudio ha sido la influencia de variables demográficas y antropométricas sobre la disposición del fármaco. Por tanto, en el primero de los trabajos se describió la influencia que el sexo, la edad y el peso ejercen sobre la disposición de LEV en el paciente adulto.

En el caso del sexo, si se comparan los LEV CL/F (L/h) se pueden observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros, que dejan de apreciarse cuando se normalizan los resultados por peso, por lo que estas diferencias, en principio, se deberían a la diferencia de pesos entre hombres y mujeres, ya que la media de peso en las mujeres fue un 17% menor que los varones.

En cuanto a la edad, se observó que el LEV CL/F en el grupo de ancianos fue un 16% y un 30% inferior, respectivamente, al de los adultos avanzados y adultos, independientemente de su peso, corroborando lo descrito en la bibliografía existente (1-3). Además, la dosis media que presentaban los ancianos era un 30% inferior a la de los adultos, resultado esperado y debido a la reducción en el aclaramiento explicada anteriormente.

Como se ha comentado en varias ocasiones a lo largo de este trabajo, LEV se elimina predominantemente por excreción renal, por lo que existe una relación proporcional entre el CCr y el LEV CL/F. Aproximadamente el 66% de la dosis

administrada es excretada de forma inalterada en orina mientras que el 34% del fármaco es metabolizado (4). Por tanto, este hecho hace necesaria su monitorización en pacientes ancianos, con disfunción renal, con desnutrición o encamados.

Al analizar el peso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los LEV CL/F calculados en L/h entre los diversos grupos de peso. Sin embargo, al comparar los LEV CL/F calculados en mL/h/Kg, se observó una reducción progresiva del parámetro cinético a medida que aumentaba el peso, siendo las diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones.

Se observó un aumento en el CCr al ir incrementando el peso tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, el LEV CL/F se mantuvo estable, con una ligera tendencia a ir aumentando de forma paralela al peso en los hombres y con una tendencia opuesta en las mujeres. Éstas presentaron valores de LEV CL/F (L/h) más altos en el grupo normopeso sin encontrar un motivo que lo justifique.

Se confirmó la importante influencia de la función renal sobre el LEV CL/F, observándose una correlación positiva y significativa entre el CCr y el LEV CL/F, tanto en L/h como en mL/h/Kg. Esta relación perdía fuerza cuando se normalizó por peso. Parece que el fenómeno de la obesidad podría tener alguna influencia negativa sobre la parte metabólica de la eliminación del LEV. Por tanto, no sería necesario aumentar la dosis en pacientes obesos y de hecho, las recomendaciones de dosificación del fármaco no se basan en el peso (4). No es fácil valorar este supuesto ya que, como se comentó en la introducción de este trabajo, el metabolismo del fármaco no está totalmente dilucidado por el momento.

Respecto al efecto de la comedición en la farmacocinética del levetiracetam, tal y como se comenta en el segundo artículo, habitualmente, se parte de la creencia de que es el "*antiepiléptico ideal*"; es muy seguro y no presenta

interacciones con otros fármacos. Esta errónea percepción de seguridad hace que el LEV no sea un fármaco sujeto a monitorización farmacocinética en la práctica clínica diaria (5;6).

Según los estudios publicados, LEV presenta un perfil farmacocinético/farmacodinámico favorable en comparación con los antiepilépticos clásicos (4;7;8). Además, los estudios iniciales sobre la farmacocinética del LEV mostraban la ausencia de implicación de los enzimas microsomales en su metabolismo, por lo que, a priori, no cabría esperar interacciones entre LEV y otros fármacos (4;8). Sin embargo, al incorporarse a la práctica clínica habitual comenzaron a describirse casos clínicos de interacciones farmacológicas con repercusión clínicamente significativa en la concentración de LEV (2;9).

En el presente trabajo se observó que la combinación de LEV con fármacos inductores incrementaba el LEV CL/F (L/h) en un 64% con respecto al grupo de monoterapia, y un 49% con respecto al grupo de no inductores, observándose resultados muy semejantes a los descritos en la bibliografía existente (2;10;11). Por tanto, se demostró que este aumento aproximado del 40% en el LEV CL/F implica una repercusión con significación clínica, por lo que no se puede considerar a LEV como un fármaco carente de interacciones farmacológicas.

Los fármacos inductores estudiados fueron, CBZ, PB y OXC. La mayor potencia inductora sobre el LEV CL/F se observó con CBZ, seguida de OXC y PB. A pesar de que, a priori, se presupone que el PB es un inductor enzimático más potente que la CBZ, en este trabajo y en otros como el de Hirsch *et al.* (2) no ocurrió así. Una posible hipótesis podría ser el pequeño tamaño muestral. Por ello, serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y tamaño de brazos equilibrados para concluir si el efecto inductor está condicionado por el tamaño grupal.

Por otro lado, también es importante destacar el potente efecto inductor de OXC, observándose unas LEV  $C_0$  inferiores a las de los grupos de CBZ y PB. Estos hallazgos en el grupo de OXC se podrían explicar debido a que inicialmente se consideró despreciable el efecto inductor de OXC. Por tanto, a pesar de que la influencia de OXC en el LEV CL/F es poco conocida, debe tenerse en cuenta a la hora de dosificar el fármaco (12).

Por último, respecto al último tema abordado en este trabajo, cabe señalar que la eficacia y seguridad de LEV tanto en terapia *add-on* (13-15) como en monoterapia (16;17) ha sido ampliamente demostrada. Sin embargo, como ocurre habitualmente, son pocos los estudios a largo plazo (18;19) o en vida real (20;21). Además, la media de edad de los pacientes de los ensayos clínicos, en general, ronda los 36 años, lo que hace difícil predecir qué puede ocurrir, por ejemplo, en pacientes ancianos en los que LEV es un fármaco ampliamente utilizado (22).

Este trabajo apoya la utilidad de LEV en la práctica clínica habitual para la reducción de crisis, tanto en los pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo del estudio, con tasas de respuesta completa en el 85% de ellos, como para los que ya recibían dicho fármaco. Además, se observó que LEV es útil tanto en el tratamiento de epilepsia focal, como generalizada, aunque sólo un 26% de los pacientes estudiados presentaron epilepsia generalizada.

En cuanto a la seguridad, en general, las reacciones adversas relacionadas con LEV, son poco frecuentes y normalmente bien toleradas (23). Como ya se ha comentado anteriormente, se trata de un fármaco seguro (14-16) y los efectos adversos que se notificaron con más frecuencia fueron: somnolencia (40%), dolor de cabeza (27,5%) y desórdenes neuropsiquiátricos (22,5%).

Es importante comentar que, en algunos casos, LEV se adicionó como terapia concomitante a los regímenes de AED ya existentes, por lo que puede ser más



difícil determinar qué EAs fueron causados por LEV o por la combinación de todos los fármacos.

No se encontró una relación entre las LEV  $C_0$  y los EAs de los pacientes del estudio. A pesar de ello, se observó que las LEV  $C_0 > 30$  mcg/mL, se asociaban con altas tasas de somnolencia y dolor de cabeza. Solamente un 2,2% de los pacientes requirieron una reducción de dosis de LEV debido a EAs.

También se valoró la importancia de la monitorización farmacocinética en la optimización de la terapia. El 77,8% de los pacientes en los que se realizó optimización posológica tras la monitorización farmacocinética, experimentaron una reducción de las crisis o ausencia de las mismas tras el año de seguimiento.

Las concentraciones séricas basales medias medidas rondaron los 20  $\mu$ g/mL. Dichas concentraciones se encuentran dentro del rango de referencia que se estableció en un primer momento para LEV (24), 12 - 46  $\mu$ g/mL (70 - 270  $\mu$ mol/L) como terapia *add-on*. En los pacientes libres de crisis de los grupos A y B, la media de LEV  $C_0$  del grupo de la terapia combinada fue un 40% inferior a la del grupo de monoterapia.

Los pacientes libres de crisis en monoterapia con LEV presentaron LEV  $C_0 > 20$   $\mu$ g/mL, acordes a lo propuesto por Stepanova *et al.* (25). Estos autores justifican el empleo de un rango terapéutico comprendido entre 20 - 40 mcg/mL para un mejor manejo de la epilepsia, sobre todo en el caso de LEV en monoterapia. Por tanto, se confirma la necesidad de incrementar el umbral inferior del rango terapéutico en pacientes con monoterapia.

Sin embargo, en el grupo de la terapia combinada, se observan LEV  $C_0$  más bajas y probablemente, se correspondan con el aprendizaje del manejo del fármaco desde su comercialización como terapia *add-on*. Fueron múltiples las asociaciones entre AEDs, pero la combinación más frecuente fue entre LEV y EIAEDs, y, dentro de este grupo, las más habituales fueron las combinaciones con CBZ y OXC.

Para poder optimizar la terapia con LEV, es importante disponer de LEV  $C_0$ , sobre todo en pacientes con terapia combinada con EIAEDs, ya que puede ofrecer información relevante tanto sobre efectividad como sobre toxicidad del fármaco, justificando así la necesidad de su monitorización rutinaria.

A pesar de todas las limitaciones que conlleva la realización de estudios retrospectivos, en los tres trabajos expuestos se obtuvieron resultados relevantes que aportan información muy significativa en la práctica clínica.

A priori, a la hora de iniciar terapia con LEV, no existen unas pautas definidas para su dosificación. La dosis terapéutica inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día y dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día, en aumentos graduales quincenales o mensuales de 500 mg en cada dosis (26). Según los resultados de diversos ensayos, se ha establecido un rango de dosis que comprende entre 1.000 y 3.000 mg/día (26).

De acuerdo a los hallazgos observados en este trabajo, a la hora de dosificar el fármaco en la práctica clínica diaria, además de lo comentado anteriormente, se deben tener en cuenta factores como la edad avanzada, el CCr, el peso o la comedicación inductora.

La optimización del tratamiento con LEV requiere una terapia individualizada para maximizar la efectividad y minimizar, tanto como sea posible, los efectos adversos. Por tanto, la determinación de las concentraciones séricas de LEV es fundamental en la optimización de la terapia. Estos valores de LEV  $C_0$  pueden aportar información relevante tanto sobre la efectividad como sobre la toxicidad del fármaco y la adherencia farmacoterapéutica. Esta información es necesaria para aumentar la probabilidad de alcanzar concentraciones séricas eficaces desde el inicio del tratamiento.

La monitorización farmacocinética de LEV se justifica, por tanto, por la variabilidad interindividual, la dependencia del aclaramiento oral aparente de numerosos factores y la existencia de un rango terapéutico definido.

## 4.1 Bibliografía

- (1) Contin M, Mohamed S, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98:130-4.
- (2) Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia.* 2007;48:1351-9.
- (3) Johannessen LC, Baftiu A, Tysse I, Valso B, Larsson PG, Rytter E, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit.* 2012;34:440-5.
- (4) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000;85:77-85.
- (5) French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia.* 2001;42:40-3.
- (6) Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia.* 2001;42:24-7.
- (7) Lyseng-Williamson KA. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs.* 2011;25:901-5.
- (8) Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707-24.

- (9) Perucca E, Gidal BE, Baltés E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 2003;53:47-56.
- (10) Contin M, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2004;26:375-9.
- (11) Dahlin MG, Wide K, Ohman I. Age and comedications influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr Neurol.* 2010;43:231-5.
- (12) May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit.* 1999;21:175-81.
- (13) Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2000;9:80-7.
- (14) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology.* 2000;55:236-42.
- (15) Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000;41:1179-86.

- (16) Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000;41:1276-83.
- (17) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- (18) Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2007;10:296-303.
- (19) Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord*. 2013;15:302-10.
- (20) Morrell MJ, Leppik I, French J, Ferrendelli J, Han J, Magnus L. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res*. 2003;54:153-61.
- (21) Lambrechts DA, Sadzot B, van PW, van Leusden JA, Carpay J, Bourgeois P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure*. 2006;15:434-42.
- (22) Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinkka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011;20:305-11.

- (23) Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure*. 2003;12:136-40.
- (24) Leppik IE. The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:44-5.
- (25) Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure*. 2014;23:371-6.
- (26) Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol*. 2006;13:942-6.









# 5. Conclusiones

---



1. El sexo es un factor condicionante en el aclaramiento de levetiracetam, expresado L/h. Esta influencia es debida fundamentalmente a los cambios anatómo-fisiológicos propios de los dos géneros. Así, las mujeres en general, presentan menores pesos y aclaramientos de creatinina que los varones y por tanto, menores aclaramientos de levetiracetam. Sin embargo, al normalizar por peso, estas diferencias desaparecen tanto en el aclaramiento de creatinina como en el aclaramiento de levetiracetam.
2. La edad afecta a la eliminación de levetiracetam en un sentido predecible. Es decir, mostrando una reducción progresiva al avanzar la vida, en un porcentaje similar al que se observa en la declinación de la función renal.
3. El aclaramiento de levetiracetam expresado en L/h se mantuvo estable entre los distintos grupos de peso, tanto en varones como en mujeres. Sin embargo, al normalizar por peso, se observó una reducción progresiva de este parámetro al incrementar el peso, que resultó estadísticamente significativa.
4. Se confirmó la importante influencia de la función renal sobre el aclaramiento de levetiracetam, existiendo una correlación positiva y significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de levetiracetam.
5. Los antiepilépticos con capacidad de inducción enzimática afectan significativamente a la farmacocinética de levetiracetam, hecho que se debe tener en cuenta en el ajuste posológico, justificando así la necesidad de su monitorización rutinaria.

- 6.** Este estudio apoya la utilidad de levetiracetam en la práctica clínica habitual para la reducción de crisis, tanto en los pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo del estudio, con tasas de respuesta completa en el 85% de ellos, como para los que ya recibían dicho fármaco. Además, se observó que levetiracetam es útil tanto en el tratamiento de epilepsia focal, como generalizada, aunque sólo un 26% de los pacientes estudiados presentaron epilepsia generalizada.
- 7.** Levetiracetam presentó un buen perfil de seguridad, observándose efectos adversos en el 34% de los pacientes. Los más frecuentes fueron: la somnolencia con un 40%, el dolor de cabeza con un 27,5% y los desórdenes neuropsiquiátricos con un 22,5%.
- 8.** El 77,8% de los pacientes en los que se realizó optimización de dosis tras la monitorización farmacocinética, obtuvieron beneficio clínico.
- 9.** En los pacientes libres de crisis, las concentraciones de levetiracetam en el grupo de terapia combinada fueron un 40% inferiores a las encontradas en el grupo de monoterapia. Se confirma la necesidad de incrementar el umbral inferior del rango terapéutico en pacientes con monoterapia.
- 10.** Se ha confirmado la utilidad de un modelo monocompartmental en la monitorización farmacocinética rutinaria de LEV.



