

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



## **TESIS DOCTORAL**

Variabilidad farmacocinética de los nuevos fármacos anticrisis levetiracetam y eslicarbazepina en una unidad de cirugía de epilepsia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María de Toledo Heras

DIRECTORES

Mónica Sobrado Sanz  
María del Carmen Ovejero Benito  
Alfonso Lagares Gómez-Abascal

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTICRISIS  
LEVETIRACETAM Y ESLICARBAZEPINA EN UNA UNIDAD DE CIRUGÍA DE  
EPILEPSIA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María de Toledo Heras

DIRECTORES

Dra. Mónica Sobrado Sanz  
Dra. María del Carmen Ovejero Benito  
Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTICRISIS  
LEVETIRACETAM Y ESLICARBAZEPINA EN UNA UNIDAD DE CIRUGÍA DE  
EPILEPSIA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María de Toledo Heras

DIRECTORES

Dra. Mónica Sobrado Sanz  
Dra. María del Carmen Ovejero Benito  
Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal



## **AGRADECIMIENTOS**

*Quiero agradecer a mi familia su cariño y apoyo incondicionales.*

*A los pacientes que conviven con la epilepsia les agradezco su confianza y generosidad al compartir sus vivencias y preocupaciones.*

*A los profesionales dedicados a la epilepsia en el pasado, y a los que lo hacen en la actualidad, les agradezco su tenacidad y esfuerzo por mejorar cada día la calidad de vida de los pacientes.*

*A los directores de esta Tesis les agradezco su dedicación y sus sabios consejos.*



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS**

AES: American epilepsy society (sociedad americana de epilepsia)  
CBZ: Carbamazepina  
CV: Coeficiente de variación  
CSUR: Centros, servicios y unidades de referencia  
CYP: Citocromo P450  
DE: Desviación estándar  
ELT: epilepsia del lóbulo temporal  
EMA: European Medicines Agency  
ETM: Esclerosis Temporal medial  
ESL: Acetato de eslicarbacepina  
FAC: Fármaco (s) anticrisis  
FDA: U.S. Food and Drug administration  
PHT: Fenitoina  
PB: Fenobarbital  
PRM: Primidona  
ILAE; International League Against Epilepsy  
HPLC: High-pressure liquid chromatography  
LEV: Levetiracetam  
LTG: Lamotrigina  
mTOR: Mamalian target of rapamycin (diana de la rapamicina en mamíferos)  
MTF: Monitorización terapéutica de fármacos  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence Británico.  
UGT: Uridin glucuronil transferasa  
OMS: Organización mundial de la salud  
OXC: Oxcarbazepina  
PB: Fenobarbital  
PHT: Fenitoina  
Ratio C/D: Ratio concentración/dosis  
RIC: Rango intercuartílico  
SUDEP: Del inglés Sudden unexpected death in epileptic patient (muerte inesperada en paciente con epilepsia)  
EEG: Electroencefalograma  
RM craneal: Resonancia magnética craneal  
VPA: Ácido Valpróico



## INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	i
GLOSARIO DE ABREVIATURAS EMPELADAS.....	iii
INDICE.....	v
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	viii
<b>I RESUMEN</b> .....	1
1.1 Resumen en español.....	2
1.2 Resumen en inglés.....	4
<b>II INTRODUCCION</b> .....	7
2.1 Epilepsia farmacoresistente.....	8
2.2 Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente.....	13
2.3 Tratamiento médico de la epilepsia refractaria. Pseudorefractariedad.....	17
2.4 Tratamiento farmacológico de la epilepsia. Monitorización terapéutica de Fármacos.....	22
2.5 Variabilidad farmacocinética de los fármacos anticrisis. Estudios clínicos controlados y estudios en práctica clínica real.....	34
2.6 Fármacos estudiados en esta tesis: Levetiracetam y Eslicarbazepina.....	40
2.6.1 Levetiracetam.....	40
2.6.2 Acetato de Eslicarbazepina.....	43
2.7 Justificación de la línea de trabajo y tesis.....	46
<b>III HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	51
<b>IV MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	53
4.1 Sinopsis y diseño de los estudios de la Tesis Doctoral.....	54
4.2 Aspectos éticos y legales.....	55
4.3 Pacientes a estudio.....	55
4.4 Recogida de datos.....	56
4.5 Variables de estudio.....	56
4.6 Tamaño muestral.....	58
4.7 Método de cuantificación de los niveles de los fármacos en estudio.....	58
4.8 Análisis estadístico.....	59

4.9 Encuesta a médicos prescriptores de Levetiracetam y Acetato de eslicarbazepina sobre sus opiniones en relación con la farmacocinética de estos fármacos.....	60
--	----

**V RESULTADOS.....63**

**5.1 Resultados I. Variabilidad farmacocinética del levetiracetam en práctica clínica real.....64**

5.1.1 Características demográficas de los pacientes tratados con Levetiracetam.....64

5.1.2 Variabilidad farmacocinética de Levetiracetam.....67

5.1.3 Influencia del sexo, la edad y la función renal en la variabilidad farmacocinética del levetiracetam.....67

5.1.4 Influencia del tratamiento concomitante con otros fármacos anticrisis en la variabilidad farmacocinética de Levetiracetam .....73

**5.2 Resultados II: Variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en práctica clínica real .....75**

5.2.1 Características demográficas de los pacientes en tratamiento con Acetato de eslicarbazepina.....75

5.2.2 Variabilidad farmacocinética de acetato de eslicarbazepina.....76

5.2.3 Influencia de la edad y la dosis administrada de acetato de eslicarbazepina sobre los niveles de licarbazepina .....79

5.2.4 Relación entre acetato de eslicarbazepina y natremia.....80

5.2.5 Influencia del uso concomitante de otros fármacos anticrisis sobre los niveles de licarbazepina.....81

**5.3 Resultados III. Encuesta a médicos prescriptores de levetiracetam y acetato de eslicarbazepina sobre sus creencias en relación con la farmacocinética de estos fármacos.....82**

**VI DISCUSIÓN.....87**

**6.1 Objetivo1.....90**

6.1.1 Variabilidad farmacocinética del levetiracetam .....91

**6.2 Objetivo 2.....94**

6.2.1 Efecto la edad, la función renal, el sexo y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del levetiracetam .....94

**6.3 Objetivo 3.....96**

6.3.1 Variabilidad farmacocinética de acetato de eslicarbazepina.....96

6.3.2. Efecto del sexo, la edad, la función renal y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del licarbazepina.....97

**6.4 Objetivo 4.....98**

6.4.1 Opinión de los médicos prescriptores sobre los factores que influyen en la farmacocinética y sobre la monitorización de niveles de levetiracetam y acetato de eslicarbazepina .....	98
6.5 Consideraciones metodológicas y limitaciones del estudio .....	100
6.6 Impacto de los resultados presentados .....	102
6.7 Línea de investigación futuras .....	102
<b>VII CONCLUSIONES</b> .....	105
<b>VIII ANEXOS</b> .....	107
8.1 Anexo I Permisos de Copyright.....	108
8.2 Anexo II Artículos publicados	
Extensive pharmacokinetic variability of levetiracetam. Are doctors aware?. Epilepsy research 2022.....	109
Pharmacokinetic variability of eslicarbazepine in real clinical practice. Epilepsy & Behavior 2021.....	116
8.3 Anexo III Aceptaciones del comité de ética de la investigación con medicamentos del HU de La Princesa.....	122
<b>IX BIBLIOGRAFÍA</b> .....	124

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

<b>Tabla 1</b> Fármacos anticrisis disponibles en el mercado, año de aprobación de su uso y mecanismos de acción principal.....	12
<b>Tabla 2</b> Recomendaciones de sobre la monitorización terapéutica de fármacos antiepilépticos, y su grado de recomendación. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.....	31
<b>Tabla 3</b> Principales indicaciones para realizar determinación de niveles plasmáticos de Fármacos antiepilépticos. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019 .....	31
<b>Tabla 4</b> Recomendaciones de uso de la monitorización terapéutica de fármacos. Epilepsia © ILAE. Modificado de Patsalos et al 2008.....	32
<b>Tabla 5 a</b> Características demográficas de los pacientes en tratamiento con levetiracetam (edad, sexo, libertad de crisis).....	65
<b>Tabla 5 b</b> Combinaciones de fármacos utilizadas por los pacientes en tratamiento con levetiracetam.....	66
<b>Tabla 6</b> Pacientes en tratamiento con levetiracetam en los diferentes grupos de politerapia.....	67
<b>Tabla 7</b> Dosis diaria de levetiracetam, concentraciones de levetiracetam (niveles séricos) y ratio C/D, en menores de 65 años frente a mayores de 65 años.....	71
<b>Tabla 8</b> Datos demográficos y efectos adversos de los pacientes en tratamiento con acetato de eslicarbazepina, en función de las dosis diarias.....	76

### FIGURAS

<b>Figura 1</b> Marco para la clasificación de las epilepsias. Epilepsia © ILAE. Tomado de Scheffer et al, ILAE 2017.....	9
<b>Figura 2</b> Clasificación de los tipos de crisis. Epilepsia © ILAE. Tomado de Fisher et al, ILAE 2017.....	10
<b>Figura 3</b> Correlación lineal entre los niveles de LEV en suero (mg/L) y dosis diaria de levetiracetam (mg/día).....	68
<b>Figura 4</b> Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de levetiracetam y la dosis diaria (mg/día).....	70
<b>Figura 5</b> Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de levetiracetam y la edad (años).....	72
<b>Figura 6</b> Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de levetiracetam y la función renal (mL/min).....	73
<b>Figura 7</b> Combinaciones de tratamiento anticrisis con Acetato de Eslicarbazepina.....	75

<b>Figura 8</b> Correlación entre Concentración de licarbazapina (niveles en suero) y dosis diaria de Acetato de Eslicarbazepina (mg/día).....	77
<b>Figura 9</b> Correlación en la ratio Concentración/Dosis de licarbazepina y la dosis diaria de Acetato de Eslicarbazepina (mg/día).....	78
<b>Figura 10</b> Correlación en la ratio Concentración/Dosis de Licarbazepina y la edad (años).....	80

# I - RESUMEN

## **VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA DE NUEVOS FÁRMACOS ANTICRISIS (LEVETIRACETAM Y ESLICARBAZEPINA) EN UNA UNIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA. UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN TERAPEÚTICA DE FÁRMACOS.**

**Introducción.** En los últimos 30 años se han desarrollado un gran número de Fármacos anticrisis con un mejor perfil de seguridad que los fármacos anticrisis clásicos. Estos fármacos tienen en su mayoría márgenes terapéuticos más amplios y una farmacocinética más predecible que los clásicos, por lo que no es habitual en ellos la monitorización terapéutica de fármacos, ni existen recomendaciones claras en la literatura sobre la utilidad de esta monitorización. Existen datos sobre la variabilidad farmacocinética de estos fármacos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados controlados realizados en pacientes muy seleccionados, pero no disponemos de suficientes estudios sobre la farmacocinética de los nuevos fármacos en práctica clínica real.

**Objetivo.** Describir los niveles séricos de levetiracetam y licarbazepina (principal metabolito del acetato de eslicarbazepina) y la variabilidad farmacocinética de estos fármacos, en pacientes con epilepsia refractaria, en práctica clínica real. Evaluar la influencia de edad, sexo, función renal y hepática y politerapia sobre los niveles de estos fármacos. Evaluar el conocimiento de médicos prescriptores de fármacos anticrisis sobre la variabilidad farmacocinética de estos fármacos y la utilidad de la monitorización de estos fármacos.

**Metodología.** Estudio observacional retrospectivo de pacientes consecutivos con diagnóstico de epilepsia, en tratamiento con levetiracetam o acetato de eslicarbazepina de los que se dispone de niveles plasmáticos, medidos mediante espectrofotometría en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Universitario de La Princesa. Se recogen datos clínicos y se estratifican los pacientes en función de la politerapia que reciben en 4 grupos: a. Monoterapia o politerapia con fármacos no inductores enzimáticos; b. Politerapia con fármacos inductores enzimáticos leves; c. Politerapia con fármacos inductores enzimáticos potentes; d. Politerapia con fármacos inhibidores enzimáticos. Se analiza la variabilidad farmacocinética (coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis) de levetiracetam y acetato de eslicarbazepina y los factores que incluyen en esta variabilidad (sexo, edad, función renal, función hepática, comedicación). Además, se ha realizado una encuesta autodiseñada a médicos prescriptores de fármacos anticrisis para conocer su opinión sobre la farmacocinética de levetiracetam y de acetato de eslicarbazepina.

**Resultados:** 150 pacientes en tratamiento con Levetiracetam, uno excluido por niveles de 0 (reconoció no tomar el medicamento). Media de niveles de levetiracetam de  $20.44 \pm 14.02$  mg/L, dosis diaria media de LEV  $1942.7 \pm 835.8$  mg/día. Correlación significativa entre dosis diaria y niveles séricos  $p < 0,01$ . En pacientes de más de 65 años la ratio concentración/dosis aumentó un 18.1% con respecto a los menores a esa edad ( $p < 0,05$ ). Se objetivó una correlación entre edad y filtración glomerular y también entre función renal y disminución de la ratio concentración/dosis de LEV ( $p < 0,01$ ). Encontramos una disminución significativa del 30.1% ( $p < 0,05$ ) de los niveles de LEV cuando se administraban junto con otros fármacos anticrisis que fueran potentes inductores enzimáticos, que era del 46.3% con carbamazepina ( $p < 0,01$ ). La variabilidad farmacocinética de LEV (coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis) fue de 53.61%. Sesenta y cuatro pacientes en tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Media de niveles de licarbazepina de 7,66 mg/L (dosis de 400 mg/día), 16,56 mg/L (dosis de 800 mg) y 20,80 mg/L (1200 mg), significativamente diferentes. Correlación significativa entre dosis diaria y niveles séricos  $p < 0,05$ . Ratio concentración/dosis, menor a mayor dosis (Coeficiente de correlación de Pearson  $-0,364$ ,  $p < 0,05$ ). Variabilidad farmacocinética (coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis) 33,2%. No encontramos diferencias por sexo o toma de otros antiepilépticos inductores o inhibidores metabólicos.

**Conclusión:** La variabilidad farmacocinética de levetiracetam es del 54%. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan niveles de levetiracetam fuera del rango aconsejado por el laboratorio. Entre los factores estudiados (edad, función renal, politerapia y el sexo), la edad es el factor que más influye en los niveles de levetiracetam. La función renal se correlaciona con la edad y también afecta a los niveles de levetiracetam. La politerapia con levetiracetam y carbamazepina reduce los niveles plasmáticos de levetiracetam para una misma dosis en un 46%. El sexo no influye en los niveles de levetiracetam. La variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es del 33%, ninguno de los factores estudiados (sexo, edad, función renal y politerapia) influye en los niveles de licarbazepina. Los médicos prescriptores de fármacos anticrisis conocen que la edad y la función renal influyen sobre los niveles plasmáticos de levetiracetam, pero un elevado número de ellos (73%) desconocen la magnitud de la interacción entre levetiracetam y carbamazepina. El mayor conocimiento de los fármacos prescriptores sobre los factores que modifican los niveles de levetiracetam, y el uso de la monitorización terapéutica de los nuevos fármacos anticrisis podrían ser útiles para dar a los pacientes un tratamiento individualizado.

## PHARMACOKINETIC VARIABILITY OF NEW ANTISEIZURE MEDICATION (LEVETIRAZETAM AND ESLICARBAZEPINE) IN A SURGICAL REFRACTORY EPILEPSY UNIT. UTILITY OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING.

**Introduction.** Around 20 new antiseizure medications have been developed in the last decades that have a better safety profile than the former antiseizure medication. These drugs have wider therapeutic margin than the first-generation drugs and a more predictable pharmacokinetic. Therapeutic drug monitoring of new antiseizure medication is not regular practice. There are data on pharmacokinetics of these drugs from randomized controlled clinical trials conducted in highly selected patients, but we do not have the necessary studies on the pharmacokinetics of the new drugs in real clinical practice.

**Objectives.** To describe the serum levels of Levetiracetam and licarbazepine (main metabolite of esliacrbazepine acetate) and the pharmacokinetic variability (of these drugs in patients with refractory epilepsy in real clinical practice. To evaluate the influence of age, sex, renal and hepatic function and polytherapy on levels of these drugs. To assess the knowledge of prescribing physicians of anti-crisis drugs about the pharmacokinetic variability of these drugs and the usefulness of monitoring the levels of these drugs.

**Methodology.** This study involved a retrospective observational analysis of consecutive patients diagnosed with epilepsy treated with levetiracetam or eslicarbazepine acetate for whom plasma levels were available, measured by spectrophotometry in the clinical laboratory department of La Princesa University Hospital. Clinical data is collected, and patients are stratified according to the polytherapy they receive into 4 groups: a. Monotherapy or polytherapy with non-enzyme-inducing drugs; b. Polytherapy with drugs that induce enzyme levels; c. Combination therapy with potent enzyme-inducing drugs; d. Polytherapy with enzyme inhibitor drugs. The pharmacokinetic variability (variation coefficient of the dose concentration ratio) of levetiracetam and eslicarbazepine acetate and the factors included in this modification (sex, age, renal function, hepatic function, co-medication) are analyzed. In addition, a self-designed survey was carried out on prescribing physicians of anti-crisis drugs to find out their opinion on the pharmacokinetics of levetiracetam and eslicarbazepine acetate.

**Results.** There was a significant correlation between daily dose and serum levels ( $p < 0.01$ ). Elderly patients had a 18.1% increase in Levetiracetam levels compared to younger than 65 years ( $p < 0.05$ ), also with renal function ( $p < 0.01$ ). Age and renal

function where dependent factors. Polytherapy with potent inducer antiseizure medication decreased Levetiracetam levels by 30.1% ( $p < 0.05$ ), and with carbamazepine by 46.3% ( $p < 0.01$ ). Levetiracetam pharmacokinetic variability (coefficient of variation for the concentration/dose ratio) was 53.61. There was a significant correlation between daily dose and serum levels ( $p < 0.05$ ) and between the concentration/dose ratio and lower to higher doses ( $p < 0.05$ ). Pharmacokinetic variability (coefficient of variation for the concentration/dose ratio) was 33.2%. We did not find differences by sex or intake of other antiepileptic inducers or metabolic inhibitors.

**Conclusion.** The pharmacokinetic variability of levetiracetam is 54%. Approximately half of the patients have levels of levetiracetam outside the range recommended by the laboratory. Among the factors studied (age, renal function, combination therapy, and gender), age is the factor that most influences levels of levetiracetam. Renal function correlates with age and also affects levetiracetam levels. Combination therapy with levetiracetam and carbamazepine reduces plasma levels of levetiracetam for the same dose by 46%. Sex does not influence levels of levetiracetam. The pharmacokinetic variability of eslicarbazepine acetate is 33%, none of the factors studied (sex, age, renal function and polytherapy) influence the levels of licarbazepine. Physicians who prescribe anti-crisis drugs know that age and kidney function influence plasma levels of levetiracetam, but a large number of them (73%) are unaware of the magnitude of the interaction between levetiracetam and carbamazepine. The prescribing doctors should have a greater knowledge about the factors that modify the levels of levetiracetam. The use of therapeutic drug monitoring of the new anti-seizure drugs could be useful to give patients an individualized treatment.



## **II - INTRODUCCIÓN**

## 2. 1 Epilepsia farmacorresistente.

La epilepsia es la más frecuente de las enfermedades neurológicas crónicas graves (1) y una de las enfermedades no transmisibles más prevalentes del mundo. Se estima que afecta a entre el 0,4 y el 1% de la población mundial (2), unos 50 millones de personas (3), la mayoría de las cuales viven en países en vías de desarrollo (4,5). En España afecta a unas 345.000 personas (6). Estudios poblacionales estiman el riesgo de padecer una crisis a lo largo de la vida en un 8-10% y el de tener epilepsia en un 3% (7).

La epilepsia es una de las enfermedades que mayor morbilidad genera a los pacientes (8) y supone una gran carga en la salud y la economía mundial (9,10). La mayor parte de los pacientes necesitan tomar medicación de forma crónica, en ocasiones durante toda su vida (3) representando el 0,6% de la carga mundial de morbilidad (una medida que combina años de vida perdidos por mortalidad prematura y tiempo vivido con salud alterada) (11).

Bajo el término epilepsia se agrupan multitud de trastornos, muy diferentes entre sí, que tienen en común el padecimiento de crisis epilépticas. Según la definición de crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) una crisis epiléptica es la ocurrencia de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro (12).

La epilepsia es la enfermedad neurológica en la que existe tendencia a padecer crisis epilépticas; según la definición de la ILAE de 2014 (13). Esta tendencia se refleja en alguna de las siguientes circunstancias: que se hayan producido al menos dos crisis epilépticas separadas más de 24 horas, que se haya producido una sola crisis epiléptica no provocada, pero existe un riesgo de al menos un 60% de presentar una nueva crisis, o que al paciente se le haya diagnosticado un síndrome epiléptico (13).

En las últimas décadas se han producido grandes avances en diferentes disciplinas de la ciencia relacionada con la epilepsia (genómica, proteómica, neurofisiología, neuroimagen, medicina, cirugía, farmacología...). Esto ha hecho necesario actualizar las definiciones y las clasificaciones de las epilepsias, y por ello la ILAE designó un grupo de trabajo que en el año 2017 publicó un nuevo sistema de clasificación de los tipos de crisis y de las epilepsias (14) teniendo en cuenta los conocimientos actualizados, y con la intención de favorecer la investigación y la comunicación en la investigación en los distintos ámbitos de la ciencia relacionados con la epilepsia (Figura 1). En esta clasificación se definió el síndrome epiléptico como un conjunto

de características comunes a un grupo de pacientes, que tiene una respuesta a fármacos y un pronóstico similar, entre las características que se valoran están el tipo de crisis, las alteraciones en el EEG, en la imagen, y otros incluyendo los datos genéticos (14).

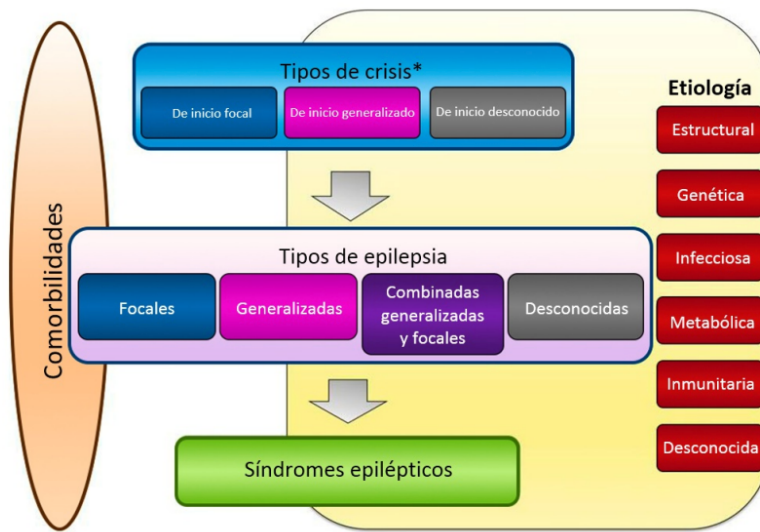
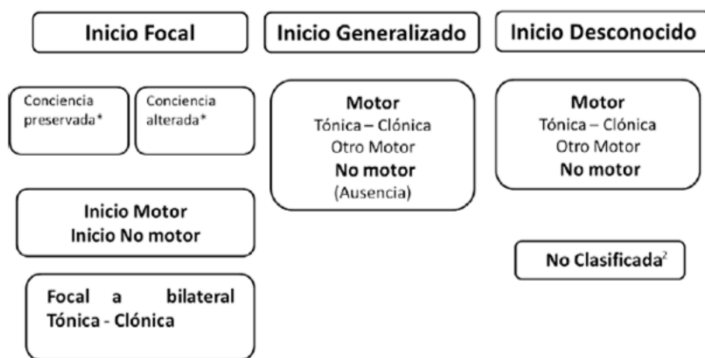


Figura 1. Marco para la clasificación de las epilepsias. \*Indica el inicio de las crisis. Epilepsia © ILAE. Tomado de Scheffer et al, ILAE 2017.

Esta nueva clasificación mantiene la clasificación en epilepsias de inicio focal (antes parcial), cuando la actividad epiléptica se inicia en un punto concreto del cerebro, o generalizado, cuando el inicio de la actividad epiléptica es simultáneo en ambos hemisferios desde el inicio de la crisis, pero añade un tercer tipo de epilepsia que es el de origen desconocido, para utilizar en los pacientes en los que no haya datos definitivos sobre uno u otro modo de inicio. Al igual que en la clasificación anterior, para clasificar los tipos de crisis se utilizan el nivel de conciencia durante la crisis y el que haya o no elementos motores prominentes durante las crisis, pero se introducen tipos de crisis que tienen los pacientes y no estaban incluidas en las clasificaciones anteriores (Figura 2) (15).



<sup>1</sup>Definiciones, otros tipos de crisis y descriptores están listados en el artículo que incluye términos y glosario. <sup>2</sup>Debido a la información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis.

Figura 2. Clasificación de los tipos de crisis. Epilepsia © ILAE. Tomado de Fisher et al, ILAE 2017.

Se ha publicado también una definición actualizada del estatus epiléptico avalada por la ILAE (16), que es la condición que resulta del fracaso de los mecanismos responsables de la finalización de la crisis que lleva a que la crisis se prolonge por un tiempo mayor de un punto temporal t1 (diferente para los diferentes tipos de crisis), tras el cual se puede hablar de actividad epiléptica continua. Se ha definido también t2 como el punto temporal tras el cual el mantenimiento de la crisis puede llevar a consecuencias a largo plazo, como la lesión o la muerte neurona o la alteración de las redes neuronales (16). Para las crisis convulsivas tónico-clónicas, en base a estudios experimentales, estos dos puntos temporales se marcan en 5 minutos para t1 (tiempo tras el cual es esperable que se mantenga la actividad epiléptica continua si el paciente no recibe tratamiento) y en 30 min para t2 (tiempo a partir del cual el mantenimiento de la crisis puede producir consecuencias a largo plazo) (16).

El tratamiento de la epilepsia se realiza con fármacos anticrisis (FAC) junto con el tratamiento de la causa que produce la crisis, que en algunos casos será quirúrgico (13). El 60-80% de los pacientes diagnosticados de epilepsia dejarán de tener crisis con el primer o con el segundo FAC prescrito, si lo toman adecuadamente, a la dosis necesaria, lo toleran bien y es un fármaco adecuado a su enfermedad (17). Estos pacientes, si tienen acceso al tratamiento farmacológico y mantienen una buena

adherencia al mismo y un estilo de vida saludable, consiguen vivir sin crisis y llevar una vida prácticamente normal (18). Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con epilepsia continúan teniendo crisis a pesar de estas medicaciones y este estilo de vida; son los que padecen epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico (19).

Los mecanismos por los cuales algunos pacientes no responden a los FAC son probablemente muy diversos y no los comprendemos completamente, diferentes estudios han encontrado la implicación de factores relacionados con la causa de la enfermedad, factores relacionados con los pacientes (entre otros factores genéticos), factores ligados a la farmacodinámica de los FAC (como transportadores de FAC y subtipos de diferentes receptores), la evolución de la epilepsia, etc. (20).

Los pacientes con epilepsia refractaria tienen pocas posibilidades de dejar de tener crisis con los siguientes intentos de tratamiento farmacológico, ya que en los estudios publicados, el uso de un primer FAC resulta en la desaparición de las crisis en el 47% de los pacientes, en los casos en los que ha fracasado el primer fármaco, un segundo fármaco deja al paciente sin crisis en un 13% de pacientes más, pero cada nuevo fármaco que se prueba posteriormente solo consigue resolver las crisis en el 1-5% de los pacientes (17).

Son factores pronósticos para que la epilepsia de un paciente sea refractaria a tratamiento médico el que su causa sea una lesión cerebral visible en pruebas de imagen (epilepsia de causa estructural en la nueva clasificación de 2017), el inicio de las crisis en la infancia precoz, el haber padecido estatus epilépticos, y algunos tipos de crisis como las tónicas o las mioclónicas (21, 22).

El coste anual de los pacientes con epilepsia en Estados Unidos se estimó en 1995 en 12.5 billones americanos de dólares (23), una gran parte debida a costes indirectos por pérdida de producción. Las personas con epilepsia refractaria acarrear la mayor carga de comorbilidades relacionadas con la epilepsia, lo que empeora considerablemente su calidad de vida y contribuyen sustancialmente al coste directo y al coste total de la epilepsia en los sistemas de salud (23).

Los FAC de primera generación o clásicos (fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), carbamazepina (CBZ), primidona (PRM) y ácido valpróico (VPA)) supusieron un inmenso avance en el tratamiento de la epilepsia, pero son potentes inductores o inhibidores enzimáticos hepáticos y producen efectos adversos significativos que disminuyen la calidad de vida de los pacientes (24). En estos fármacos las interacciones y reacciones adversas se relacionan principalmente con el

metabolismo por las enzimas pertenecientes a la superfamilia del citocromo P450 (CYP) y la formación de metabolitos epóxido (25, 26).

Tabla 1. Fármacos anticrisis disponibles en el mercado, año de aprobación de su uso y mecanismos de acción principal.

Nombre del fármaco	Año de entrada en el mercado	Mecanismo de acción principal
<b>PRIMERA GENERACIÓN</b>		
Bromuro	1905	Desconocido
Fenobarbital	1912	Receptor AMPA Receptor GABA
Fenitoína	1937	Bloq canales Na
Primidona	1954	Receptor AMPA Receptor GABA
Etosuximida	1960	Canal del Ca tipo C
Diazepam	1968	Receptor GABA
Clorazepato	1981	Receptor GABA
Acido Valproico	1978	Receptor NMDA GABA
Clonazepam	1975	Receptor GABA
Carbamacepina	1974	Bloq canales Na
<b>SEGUNDA GENERACIÓN</b>		
Felbamato	1993	Receptor NMDA
Gabapentina	1993	Canal Ca
Lamotrigina	1994	Bloq canales Na
Topiramato	1996	Receptor NMDA Receptor GABA
Tiagabina	1997	GAT-1
Levetiracetam	2000	Vesículas SV2A
Oxcarbazepina	2000	Bloq canales Na
Zonisamida	2000	Bloq canales Na
Pregablina	2004	Canal Ca
<b>TERCERA GENERACIÓN</b>		
Lacosamida	2008	Bloq canales Na
Rufinamida	2008	Bloq canales Na
Vigabatrina	2008	GABA
Stiripintol	2008	Receptor GABA
Clobazam	2011	Receptor GABA
Retigabina	2011	Canal del K
Perampanel	2012	Receptor AMPA
Eslicarbazepina	2013	Bloq canales Na
Brivaracetam	2016	Vesículas SV2A
Cenobamato	2019	Bloq canales Na Receptor GABA
Everolimus	2017	Via mTOR

Con la aparición de nuevos FAC en los últimos años, los pacientes se han beneficiado de FAC con diferentes mecanismos de acción (Tabla 1) (27, 28), una farmacocinética más lineal, menos interacciones con otras vías metabólicas y

fármacos, y menos efectos adversos que los FAC de primera generación (29, 30). Sin embargo, no se ha conseguido disminuir en gran medida el porcentaje de pacientes farmacorresistentes, que sigue siendo de aproximadamente un 20-30% (31).

Se ha demostrado que los pacientes que cumplen criterios de ser refractarios (no han respondido a dos esquemas de tratamiento médico adecuados) tienen escasas posibilidades de quedar libres de crisis con sucesivos fármacos, y su mejor opción para conseguir a largo plazo la ausencia de crisis es la valoración precoz de cirugía de epilepsia (32).

## **2. 2 Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacorresistente.**

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia precisa de una gran especialización y se realiza en el sistema nacional de salud español principalmente en los centros, servicios y unidades de referencia del sistema nacional de salud (CSUR) designados para el tratamiento médico-quirúrgico de la epilepsia refractaria (33). Estos centros cuentan con equipos multidisciplinares formado por neurofisiólogos, neurocirujanos, neurólogos, neuropsicólogos, psiquiatras, radiólogos, analistas, genetistas, e investigadores básicos, cuyo objetivo es conseguir el mejor resultado en calidad de vida, ausencia de crisis, comorbilidad y efectos adversos en los pacientes con epilepsia refractaria (34).

A pesar de que existe un consenso sobre la idoneidad de derivar a los pacientes de forma precoz a unidades de epilepsia refractaria en cuanto cumplen criterios de refractariedad (35), todavía muy pocos pacientes (no más del 1% de los pacientes con epilepsia) se remiten a las unidades de cirugía de epilepsia y la mayoría de ellos lo son de forma tardía (32, 35), con una media de 20 años tras el inicio de su epilepsia (36). La aparición de la recomendación de la ILAE de derivar tan pronto como se cumplan criterios de refractariedad, no ha modificado esta tendencia a retrasar la remisión a cirugía (37, 38).

La cirugía de la epilepsia (ya sea cirugía resectiva o neuromodulación) ha demostrado ser el tratamiento más eficaz para conseguir que los pacientes con epilepsia refractaria queden libres de crisis, especialmente en los pacientes que padecen alguno de los que conocemos como síndromes epilépticos remediables

quirúrgicamente, como ha sido valorado en múltiples ensayos clínicos (39, 40, 41). La cirugía del lóbulo temporal es el tratamiento de elección de la epilepsia refractaria del lóbulo temporal según la Asociación Americana de Neurología (42, 43). La cirugía de la epilepsia está hoy en día considerada como el tratamiento estándar de las epilepsias refractarias que sean susceptibles de este tratamiento tanto en pacientes jóvenes, como en mayores de 60 años (44).

El video-electroencefalograma (Video-EEG) con registro durante las crisis epilépticas, clínico y electroencefalográfico, es la principal herramienta diagnóstica con la que cuentan las unidades médico-quirúrgicas para el tratamiento de la epilepsia refractaria. En base al diagnóstico del tipo de crisis y a la localización de la zona epileptogénica, en concordancia con resto de información clínica recogida de forma protocolizada, y a las pruebas complementarias, se podrá ofrecer al paciente el mejor tratamiento médico o quirúrgico para su epilepsia (45).

Tras haber hecho al menos dos intentos terapéuticos indicados para el tipo de epilepsia que presenta el paciente y si la epilepsia resulta limitante para la calidad de vida del paciente se valorará la posibilidad de ofrecer cirugía al paciente. En el caso de que el resultado de las pruebas diagnósticas sea concordante y confirmen el diagnóstico de una epilepsia de origen focal (46), producida por una zona del cerebro no elocuente o ya funcionalmente deteriorada, está indicada la cirugía de epilepsia (47).

Un criterio necesario para la indicación de cirugía de epilepsia es que las crisis condicionen un detrimento en la calidad de vida del paciente (48). La inmensa mayoría de las crisis epilépticas refractarias afectan significativamente a la calidad de vida del paciente (49) en los ámbitos psicosocial y económico, y muchas condiciona un riesgo vital, ya sea por caídas, alteración de conciencia o por el riesgo de SUDEP (siglas en inglés de muerte inesperada en paciente con epilepsia) que es mayor en pacientes con crisis tónico-clónicas, en especial nocturnas y en pacientes con discapacidad intelectual. La carga sobre la calidad de vida de la epilepsia aumenta cuando concurren ciertas condiciones que encontramos frecuentemente asociadas a esta patología como el cansancio, los problemas de concentración y de memoria, cefalea, tristeza (50), por esto desde 2005 la ILAE propone una definición de epilepsia como una predisposición duradera a presentar crisis epilépticas, junto con las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales producidas por esta condición (51).

Como en la mayoría de las enfermedades, la posibilidad de curar a un paciente con epilepsia dependerá en gran manera de que se diagnostique la causa de la enfermedad (52) y que ésta pueda ser tratada. Las causas de las crisis epilépticas son muy diversas, prácticamente cualquier daño a la corteza cerebral puede aumentar la excitabilidad neuronal y producir crisis. En la revisión de la clasificación de la epilepsia de 2017 (14) se hace hincapié en que se deben hacer los esfuerzos necesarios para llegar al diagnóstico de la causa de la epilepsia y tratar esta causa. Para ello la ILAE anima a encuadrar a los pacientes en alguno de 6 grupos etiológicos. Tres de estos grupos etiológicos de la clasificación de la ILAE, son la epilepsia de causa metabólico- tóxica, infecciosa e inmunológica; en estos pacientes la mejor manera de que el paciente deje de tener crisis y el resto síntomas asociados al daño neurológico es el tratamiento de la causa de la epilepsia (corrección de alteraciones metabólicas, eliminación de tóxicos, tratamientos antimicrobianos o moduladores de la inmunidad) (53, 54), además de utilizar FAC. El cuarto grupo lo componen los pacientes con epilepsia de causa estructural (definido como que presentan cualquier lesión visible en pruebas de imagen), que son los que más frecuentemente se van a beneficiar del tratamiento quirúrgico resectivo de su epilepsia, ya que en muchos casos va a ser curativo (54) (Figura 1).

El quinto grupo etiológico es el de las epilepsias de causa genética, en el que se incluyen las epilepsias anteriormente llamadas idiopáticas en las que se supone una causa genética poligénica (epilepsia de ausencia infantil o juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar y epilepsias focales idiopáticas como la epilepsia rolándica o la occipital de la niñez, etc.) y epilepsias debidas a enfermedades monogénicas con diferentes tipos de transmisión, algunas de ellas cursan con encefalopatías epilépticas como el Snd de Dravet producido por mutaciones en el gen del canal del sodio SCN1A (55, 56) y otras pueden cursar con síntomas más o menos graves como el Complejo Esclerosis Tuberosa, producidas por mutaciones que afectan a la vía mTOR (57,58), por citar algunas de las más mutaciones más habituales, de entre los miles de genes en los que han sido descritas mutaciones como causa de epilepsia (59).

Por último, para llamar la atención sobre la necesidad de seguir buscando la etiología de la epilepsia durante todo el curso de la enfermedad, el sexto grupo se reserva para las epilepsias de causa desconocida, debemos hacer un esfuerzo por investigar la causa desde el debut de la enfermedad y durante todo el proceso ya que el no tratar la causa que produce el daño se asocia con mayor refractariedad de la epilepsia (60).

Desafortunadamente, en la práctica clínica todavía un gran número de pacientes siguen perteneciendo a este grupo. Como parte del estudio etiológico de la epilepsia de causa desconocida nos debemos plantear investigar determinaciones analíticas en suero (iones, pruebas inmunológicas y microbiológicas...), líquido cefalorraquídeo (anticuerpos, pruebas microbiológicas, marcadores de inflamación...), estudios genéticos (61), etc. En caso de que el cuadro clínico haya evolucionado nos debemos plantear repetir las pruebas de imagen.

El pronóstico de los pacientes con epilepsia depende en gran parte de la etiología (62). El tener lesiones visibles en las pruebas de imagen mejora el pronóstico de la cirugía de epilepsia (63). Otro factor que condiciona el pronóstico de la epilepsia es la gravedad de las crisis (condicionada por la semiología de las crisis y el riesgo de caídas o accidentes) y de la comorbilidad que presente el paciente (64).

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más común de epilepsia focal refractaria del adulto remitido a las unidades de cirugía de epilepsia, y el que con más frecuencia se opera, ya que un alto porcentaje de pacientes quedan libres de crisis tras la cirugía (43).

La ELT de causa estructural, incluye todos los pacientes que tengan lesiones visibles en resonancia magnética craneal (RM Craneal) (incluyendo lesiones vasculares, tumorales, malformaciones del desarrollo cortical, traumáticas, etc.) (65). Entre ellos está el subgrupo de pacientes que presentan Esclerosis Temporal medial o mesial (ETM). La ETM se debe a un proceso neurodegenerativo complejo aún desconocido en parte, en el que el daño inicial producido de diferentes formas parece desencadenar la epileptogénesis en el área del hipocampo (esclerosis hipocampal), que a su vez perpetúa cambios inflamatorios y degenerativos (66). El fenotipo de los pacientes suele incluir el haber presentado crisis febriles, el inicio de las crisis focales en la niñez-adolescencia con sensibilidad inicial a los fármacos, y la recurrencia o farmacoresistencia en la edad adulta con una tendencia al empeoramiento de las crisis y al empeoramiento cognitivo progresivo. En los estudios neuropsicológicos de estos pacientes es habitual encontrar alteraciones de memoria crónicas (67). Este síndrome tiene especial buen pronóstico con cirugía, siendo el ejemplo más claro de los síndromes epilépticos remediados quirúrgicamente (68). El pronóstico de los pacientes mejora cuando la resección se realiza en los primeros 10 años tras el inicio de las crisis, y es peor si no se opera (69), aumentando el riesgo de alteración de la memoria, problemas de ánimo, mala calidad de vida y riesgo de muerte súbita asociada a la epilepsia (70).

Además de la cirugía resectiva en la que se extirpa la zona epileptogénica, para los pacientes que no son candidatos a este tratamiento o no puedan asumir el riesgo de una cirugía resectiva, existen otras técnicas (71), que han hecho aumentar el porcentaje de pacientes que se pueden beneficiar de la cirugía paliativa de epilepsia (72). Entre estas técnicas novedosas contamos con la termocoagulación por estereo-EEG, en la cual se lesiona la zona epileptogénica que previamente se ha detectado con electrodos intracraneales mediante calor emitido por los propios electrodos (73). Otras técnicas lesivas de la zona epileptogénica es la radiocirugía o la lesión por láser con guía estereotáctica (74). En cuanto a la neuroestimulación, la neuroestimulación vagal (colocación de un estimulador a nivel del cuello en el nervio vago que frena la capacidad sincronizadora de las redes tálamo-corticales) se ha usado ampliamente en diferentes tipos de epilepsia, incluyendo encefalopatías epilépticas, epilepsias generalizadas y focales, en concreto en la ELT puede utilizarse en pacientes que no son buenos candidatos a cirugía resectiva por tener lesiones bitemporales o por alto riesgo de secuelas neurocognitivas (75). Para pacientes con epilepsia focal en zonas elocuentes se está empezando a utilizar sistemas de neuroestimulación en respuesta a detección de alteraciones electrográficas (sistema de circuito cerrado que diagnostica la actividad anormal cerebral y emite el impulso localmente) (76).

### **2.3 Tratamiento médico de la epilepsia refractaria. Pseudorefractariedad.**

En las Unidades médico-quirúrgicas de epilepsia refractaria se atiende a los pacientes con las epilepsias más complejas con el objetivo de conseguir mejorar su calidad de vida, disminuir la comorbilidad y los efectos adversos de los fármacos, y si es posible conseguir la ausencia de crisis (definido como un año sin crisis o en caso de pacientes con crisis poco frecuentes, ausencia de crisis durante un periodo 3 veces mayor del máximo periodo sin crisis previo) (77).

A pesar de todos los esfuerzos en el diagnóstico y tratamiento realizados, incluso de las intervenciones quirúrgicas y de la neuromodulación, algunos de los pacientes continúan teniendo crisis y suponen un gran reto terapéutico (78, 79).

Existen una serie de situaciones que pueden condicionar que un paciente continúe teniendo crisis a pesar de los distintos esfuerzos terapéuticos. Algunas de estas situaciones están relacionadas con la etiología de la enfermedad o con las comorbilidades (80) que presenta el paciente, otras con el estilo de vida del paciente

o la adherencia al tratamiento (81) y otras con el tratamiento anticrisis administrado. Llamamos pseudorefractaria a una epilepsia que llega a cumplir criterios de refractariedad al tratamiento (el paciente ha probado dos esquemas terapéuticos indicados para su tipo de epilepsia, a las dosis habituales y con buena tolerancia y a pesar de ello continúa teniendo crisis), pero consigue la ausencia de crisis cuando se mejora algún otro factor no farmacológico, como el sueño, el estilo de vida, la comorbilidad o algún factor relacionado con la etiología o el mecanismo de acción de su enfermedad (82).

La medicina individualizada, en oposición a la medicina basada en la evidencia que se basa en resultados de ensayos clínicos sobre grandes muestras de pacientes, preconiza el tratamiento de los pacientes de forma individualizada en función de las características específicas del paciente basadas en su genética, el entorno y su estilo de vida (83). En cuanto a factores relacionados con la etiología de la enfermedad, en algunos pacientes con epilepsia grave como las ligadas a encefalopatías epilépticas de causa genética, la capacidad epileptogénica de las redes neuronales de estos pacientes es tan alta que ninguna combinación de fármacos consiguen la ausencia de crisis. Es por ello alentador el que se desarrollen fármacos dirigidos a tratar la causa de la encefalopatía haciendo medicina personalizada (84,85).

La aplicación de la medicina personalizada a los pacientes con encefalopatías epilépticas de causa genética permite conocer la información de los genes o las proteínas afectados en el paciente para administrar tratamientos específicamente dirigidos sobre este déficit (86), y obtener un mejor resultado sobre el control de la epilepsia y el desarrollo cognitivo que los tratamientos convencionales, además de tener menor toxicidad. También permite mediante la colaboración entre centros y el manejo de los datos, recabar información sobre qué tratamientos son más útiles en los pacientes con cada una de estas alteraciones genéticas para poder usarlos de modo precoz en los pacientes en los que se llegue al mismo diagnóstico posteriormente (87).

En las epilepsias de causa autoinmune las crisis continúan a pesar de diferentes esquemas de tratamiento anticrisis y, sin embargo, ceden cuando se inicia el tratamiento inmunomodulador adecuado (88). En las crisis condicionadas por tóxicos o alteraciones metabólicas (niveles de Na, Ca, K, Mg, hormonas...), el cese de las crisis se consigue corrigiendo estas alteraciones, y las de origen infeccioso con el tratamiento antimicrobiano específico (89).

Los pacientes que padecen epilepsias generalizadas idiopáticas (en la clasificación de 2017 de la ILAE llamadas epilepsias generalizadas genéticas, aunque se sigue

admitiendo el término idiopático por ser un término ampliamente aceptado por los pacientes y médicos, y mejor tolerado en ciertas sociedades) (14), el riesgo de tener una nueva crisis depende tanto de los FAC como del estilo de vida del paciente (90). Son habituales en estos pacientes las crisis tónico-clónicas generalizadas asociadas a privación de sueño, independientemente de la medicación administrada, el paciente necesita tener un ritmo de sueño regular para no tener crisis epilépticas (91). En ocasiones la intervención más útil para terminar con las crisis es la educación sanitaria y el apoyo conductual que lleve a los pacientes a cambiar el estilo de vida. En ocasiones la privación del sueño se debe a alguna enfermedad como la apnea obstructiva del sueño o insomnio secundario a un trastorno del ánimo o ansiedad (92), y el tratamiento de la causa del trastorno del sueño puede llevar a la ausencia de crisis (92).

Otros pacientes tienen crisis asociadas al aumento del estrés o crisis reflejas a alguna acción concreta (fotosensibles, crisis de la lectura, del lenguaje, de la alimentación o del pensamiento, o crisis asociadas a ciertas melodías musicales) y la única manera de dejar de tener crisis es aprender a modular estos estímulos con recomendaciones específicas, como el utilizar gafas con filtros, o evitar el factor estimulante en la intensidad o a las horas del día en las que el paciente es más sensible a ellos (93). Otros pacientes tienen crisis por el consumo o privación de tóxicos y la solución a su pseudorefractariedad pasa por dejar de consumirlos (94).

En cuanto a los factores relacionados con los FAC encontramos factores como la elección del fármaco adecuado (o la combinación de fármacos más adecuada), la prescripción de la dosis adecuada, la ausencia de interacciones con otros fármacos, o la ausencia de efectos adversos (89). En ocasiones la presencia de patología conductual o cognitiva asociada a la aparición de efectos adversos hace que el paciente no tenga un buen cumplimiento de la medicación (95).

El objetivo de la unidad de epilepsia es que el paciente tenga la mejor calidad de vida posible. El estar libre de crisis mejora mucho la calidad de vida de los pacientes (96), pero también es importante considerar la comorbilidad del paciente, especialmente las alteraciones cognitivas, discapacidad intelectual (97), alteraciones de conducta (98), de ánimo, sueño y otros déficits neurológicos o enfermedades sistémicas (99), que tendrán una gran importancia en el manejo del paciente.

Es importante hacer un correcto diagnóstico de esta comorbilidad para dar acceso al paciente a los tratamientos y recursos necesarios para su mejor manejo, así como a los apoyos sociales que precise (100). Los trastornos psiquiátricos (alteraciones de

conducta, depresión, ansiedad, etc.) son el doble de frecuentes en pacientes con epilepsia que en los que no la padecen (101, 102).

Se ha recomendado como medida de buena práctica clínica por la AES (Sociedad Americana de epilepsia) utilizar escalas que se administran de forma protocolizada a todos los pacientes que acuden a la Unidad de epilepsia refractaria para monitorizar estos factores (103), la escala GAD7 (trastorno de ansiedad generalizado de 7 ítems del inglés "generalized anxiety disorder") se recomienda para la detección de problemas de ansiedad, la escala NDDIE (inventario para depresión en trastornos neurológicos-epilepsia del inglés "neurological disorders depression inventory for epilepsy") para depresión (104) y la escala QOLIE 31 (inventario para calidad de vida de 31 ítems del inglés "quality of life inventory") (105) para valorar la calidad de vida.

Los pacientes con epilepsia tienen con frecuencia comorbilidad cognitiva de distinta severidad (106), muchas veces específica del tipo de epilepsia o síndrome que presenta el paciente, que puede ser de mayor o menor gravedad. Algunos pacientes con epilepsias generalizadas presentan déficit de atención y alteraciones disejecutivas (107), los pacientes con epilepsias del lóbulo temporal con frecuencia presentan alteraciones específicas de la memoria (108) y los del lóbulo frontal alteraciones disejecutivas (109). Los pacientes con epilepsias secundarias a lesiones cerebrales o con encefalopatías epilépticas de causa genética de inicio en la infancia pueden presentar dificultades de aprendizaje o discapacidad intelectual moderada o grave y trastornos del espectro autista (110).

Esta comorbilidad debe ser considerada cuando se elige el FAC más indicado para el paciente, teniendo en cuenta que algunos FAC, como LEV o perampanel, pueden producir síntomas conductuales y que otros sin embargo pueden mejorarlos. Algunos FAC como el VPA o el topiramato pueden empeorar el rendimiento cognitivo (111). Otros FAC, como por ejemplo la LTG o la CBZ pueden mejorar la comorbilidad anímica de los pacientes (111). La correcta elección de los FAC puede mejorar esta comorbilidad cognitiva y conductual del paciente (112).

La relación entre la epilepsia y las enfermedades psiquiátricas es bidireccional, los pacientes con epilepsia tienen un riesgo aumentado de entre 2 y 5 veces de presentar patología psiquiátrica a lo largo de su vida (113), y los pacientes con patología psiquiátrica aguda tienen entre 5 y 6 veces más de riesgo de desarrollar crisis que pacientes sin esta patología (114, 115). Por este motivo es frecuente que sea necesario utilizar fármacos antidepresivos o antipsicóticos junto con los FAC

(116). En general los FAC anticrisis tiene un efecto inductor sobre el metabolismo de muchos fármacos utilizados para los problemas psiquiátricos, y los inhibidores como VPA inhibirán o inducirán el metabolismo en diferentes situaciones y los fármacos antidepresivos, ansiolíticos o antipsicóticos pueden interferir con el metabolismo de algunos FAC (117).

El tratamiento de comorbilidades como el insomnio, la ansiedad, la depresión, el déficit de atención u otros trastornos psiquiátricos, con tratamiento farmacológico o no farmacológico, puede resultar en la mejoría o la desaparición de las crisis al ayudar a corregir estos factores desencadenantes, y mejora la calidad de vida de los pacientes (115).

En los pacientes con epilepsias más graves pueden aparecer comorbilidades como alteraciones de la marcha, déficits neurológicos focales, trastornos del movimiento, trastornos del sueño, y enfermedades en otros órganos (118). Estas comorbilidades deben tenerse en cuenta en todo momento en el manejo del paciente con epilepsia.

En un estudio realizado en niños y jóvenes en Alemania, el 17,4% de los pacientes diagnosticados de epilepsia presentaban discapacidad intelectual (119). Otro estudio mostró que el 26% de los pacientes con discapacidad intelectual tenían también epilepsia (120). Muchos de los pacientes que tienen discapacidad intelectual y epilepsia de causa no conocida (casos no secundarios a patologías cerebrales conocidas como infecciones, tumores o patología vascular cerebral) presentarán enfermedades minoritarias de causa genética (121). Estas enfermedades son, junto con los cánceres, las enfermedades que más se benefician de tratamientos de medicina personalizada, dirigidos a las características individuales de los pacientes (122).

La educación al paciente con epilepsia y a su familia puede ser de ayuda para mejorar la calidad de vida del paciente y a reducir el coste sanitario (81, 123), mediante la reducción de la necesidad de acudir a urgencias, entre otras cosas (124). Las recomendaciones sobre el estilo de vida, sobre cómo prevenir desencadenantes de las crisis, cómo tomar el tratamiento, cómo actuar ante un empeoramiento de su enfermedad o ante una crisis, pueden disminuir esta necesidad de asistencia en urgencias y tener un gran impacto en el consumo de recursos sanitarios por los pacientes (125, 126). En ocasiones un paciente que parecía refractario puede quedar libre de crisis con la corrección de factores del estilo de vida que estuvieran perpetuando la enfermedad (como por ejemplo la privación de sueño o el consumo de alcohol) (127).

La adherencia a la medicación es un factor de gran importancia, ya que el cumplimiento con el tratamiento es imprescindible para que el tratamiento de la epilepsia sea eficaz (tener una medicación prescrita no es sinónimo de que el paciente la tome correctamente). La falta de cumplimiento del tratamiento lleva a la reagudización de las enfermedades crónicas en muchos pacientes con el coste en el caso de la epilepsia de la recurrencia de crisis y el aumento de las hospitalizaciones (128, 129).

Eso ha sido un punto de interés de la organización mundial de la salud (OMS) que ha incluido la epilepsia, junto al asma, la diabetes y la hipertensión, entre las 4 enfermedades crónicas en las que las medidas para mejorar la adherencia a los tratamientos podrían tener mayor impacto en la carga mundial de la enfermedad que el desarrollo de nuevos tratamientos (130). Expertos de la OMS han recomendado llevar a cabo intervenciones para mejorar la adherencia a los tratamientos en epilepsia, entre ellas estudiar cómo es la adherencia a los tratamientos en el momento actual, visibilizar ante los gestores sanitarios la repercusión que tiene la baja adherencia a la medicación en la morbilidad de las enfermedades crónicas y en la calidad de vida, la salud y la economía de los pacientes, y promover factores que puedan mejorar la adherencia. Uno de los factores que pueden aumentar la adherencia a FAC es la monitorización terapéutica de fármacos (MTF) (131).

Algunos factores del fármaco elegido pueden influir en el cumplimiento terapéutico: los olvidos en la toma de la medicación son más probables en caso de posologías complicadas o múltiples tomas al día (132) y la percepción de efectos adversos por el paciente (en ocasiones reales y en otras el miedo a tenerlos) podría mejorar con un adecuado consejo médico. Los pacientes que llevan un largo periodo de tiempo sin crisis tienen tendencia a empeorar el cumplimiento (133), así como las pacientes embarazadas que perciben que la medicación puede perjudicar al feto (134).

#### **2.4 Tratamiento farmacológico de la epilepsia. Monitorización terapéutica de Fármacos.**

Desde un punto de vista fisiopatológico, las crisis epilépticas se producen cuando se altera el equilibrio entre los estímulos excitatorios e inhibitorios en las redes neuronales, con el resultado de una hipersincronía oscilatoria excesiva que permite

el reclutamiento neuronal anómalo con capacidad de propagarse en las redes neuronales, y al fracaso de los mecanismos inhibitorios para frenar esta propagación (135). Este desajuste en la excitabilidad neuronal, asociado a factores relacionados con la causa que ha iniciado las crisis, desencadena mecanismos de inflamación, rotura de la barrera hemato-encefálica, gliosis y neurodegeneración que contribuyen a agravar o a perpetuar la epilepsia, además de activar mecanismos de neurogénesis (136).

Los FAC son hasta ahora la herramienta más poderosa que tenemos para controlar las crisis epilépticas. Sus diferentes mecanismos de acción (en ocasiones todavía no conocidos) actúan sobre los mecanismos excitatorios o inhibitorios que se alteran en las crisis y favorecen el restablecimiento de una excitabilidad neuronal normal (137). Los FAC de primera generación (PB, PHT, PRM, CBZ, VPA) (Tabla 1), desarrollados a mediados del siglo XX (33), supusieron un inmenso avance en el tratamiento de los pacientes con epilepsia y todavía tienen un lugar en el tratamiento de pacientes con epilepsia, pero producen efectos adversos significativos que disminuyen la calidad de vida de los pacientes (24).

La investigación para mejorar la eficacia y seguridad de los FAC llevó a la aprobación en los últimos 30 años de un gran número de FAC llamados de segunda y tercera generación (33). Cada FAC o cada grupo de FAC presentan mecanismos de acción diferentes (138) y características propias que deben valorarse cuando se piensa en su uso. Los diferentes FAC están indicados en diferente tipo de crisis o síndrome epiléptico (27). Para elegir el FAC más adecuado para un paciente, además de que esté indicado para su tipo de epilepsia, se deben valorar los efectos adversos más habituales de cada fármaco, sus características farmacocinéticas y cómo estas se modifican en politerapia o en distintas situaciones fisiológicas o patológicas, y en cómo combinar los fármacos en caso de que haya que iniciar una politerapia (139). A la hora de seleccionar el FAC más adecuado al paciente debemos tener en cuenta factores relacionados con el propio paciente (sexo, edad, comorbilidades cognitivas, conductuales, psiquiátricas, adicciones, comorbilidades somáticas, posibilidad gestacional...) (139).

Los FAC clásicos son potentes inductores o inhibidores enzimáticos, en especial de CYP y de la uridin glucuronil transferasa (UGT), lo que hace que tengan una variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual muy amplia, que depende de factores individuales del paciente (polimorfismos genotípicos de CYP y UGT), y de las combinaciones con otros fármacos inductores o inhibidores enzimáticos que presente el paciente. Con estos FAC los niveles de fármaco alcanzados con la misma

dosis de medicación son muy variables entre unos pacientes y otros, en función de estos polimorfismos, y el margen terapéutico de los mismos es estrecho, pudiendo dar lugar a efectos tóxicos o ineficacia a las dosis recomendadas habituales de los fármacos. (140).

La inducción o inhibición enzimática que producen los FAC de primera generación no solo afecta a los niveles del propio fármaco y de otros fármacos, sino que también altera el equilibrio de metabolitos endógenos del paciente relacionados con hormonas sexuales, perfil lipídico, metabolismo óseo, etc. (141). Esto puede alterar la calidad de vida del paciente (141).

Los nuevos FAC son menos inductores enzimáticos que los clásicos, presentan menos interacción con otros FAC, menos efectos adversos y un margen terapéutico más amplio que los antiguos (142). Estos fármacos han mejorado la calidad de vida de los pacientes (143) pero no han sido capaces de disminuir claramente el porcentaje de pacientes que siguen siendo farmacorresistentes, que se mantiene entorno al 20-30% de los pacientes (31). Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan utilizar preferentemente FAC de segunda y tercera generación (89), y en la actualidad los pacientes con epilepsia son tratados de manera mayoritaria con estos fármacos (144).

Los pacientes con epilepsia refractaria que continúan teniendo crisis tras haber tomado de forma adecuada dos esquemas terapéuticos a dosis adecuadas y bien tolerados, precisan con mucha frecuencia de combinaciones de FAC. Existen unas recomendaciones de politerapia racional (145) que incluyen el combinar FAC con mecanismos de acción diferentes y cuyos efectos adversos no sean comunes, para evitar el efecto sumatorio de éstos. Algunas combinaciones de FAC pueden presentar interacciones farmacocinéticas, y esto debe ser tenido en cuenta a la hora de prescribir estas combinaciones y de calcular la dosis a administrar a los pacientes (89).

En los últimos años se han publicado recomendaciones sobre algunas combinaciones de FAC con mecanismos de acción o interacciones farmacológicas posiblemente sinérgicas, que están especialmente indicadas en algunos síndromes (como por ejemplo Lamotrigina (LTG) asociada a VPA o Cannabidiol asociado a Clobazam), además de multiplicar su eficacia, estas combinaciones de fármacos inducen importantes cambios en los niveles séricos de los FAC (146). También se han publicado protocolos de manejo de algunos síndromes altamente refractarios como los Snd de West y Snd de Lennox- Gastaut (147,148).

En algunos síndromes y encefalopatías epilépticas de causa genética, que son epilepsias muy refractarias se han realizado ensayos clínicos específicos dirigidos al mecanismo de acción para encontrar fármacos útiles (149), como el cannabidiol que tiene indicación en el Snd de Lennox-Gastaut y en la Enfermedad de Dravet, y el estiripentol (150), el cannabidiol (151) y la fenfluramina (152) que están aprobados en la Enfermedad de Dravet.

En las últimas décadas se está implementando la medicina personalizada con tratamientos dirigidos a tratar la etiología de estas enfermedades, con la aparición del Everolimus para tratar la alteración en la vía mTOR en el Complejo esclerosis tuberosa (153), cuyo uso se está generalizando, o la terapia génica dirigida a restablecer la función del canal del sodio tipo I alterado en el Snd de Dravet (154), que aún está en fase de estudio clínico. Estos estudios suponen una gran esperanza para los pacientes y profesionales implicados en el tratamiento de estas enfermedades.

Además de la correcta selección del FAC más indicado para cada paciente en función de sus características propias y del tipo de crisis o síndrome epiléptico que presenta, es importante elegir la dosis del fármaco adecuada para el paciente. Existen escasas recomendaciones en las guías y en la literatura hay poca información sobre las que se usan habitualmente para cada tipo de epilepsia, por lo que en función de las características del paciente y de la gravedad de la enfermedad, el clínico debe elegir una dosis con la esperanza de que sea suficiente para evitar que el paciente tenga crisis y al mismo tiempo no produzca efectos adversos (155).

Es práctica clínica habitual y la recomendación de las guías (89) prescribir de entrada dosis bajas-medias, y en caso de que el fármaco no sea eficaz subir la dosis de forma progresiva. En algunos síndromes o en situaciones especialmente graves puede hacerse el manejo opuesto e iniciar los tratamientos a dosis altas y bajarlas de forma progresiva a lo largo del tiempo si el paciente continúa sin crisis (89). Con algunos de los nuevos FAC no existe evidencia científica de que las dosis más altas sean más eficaces que las dosis más bajas, aunque en otros ensayos clínicos, si se vieron mayores eficacias en las ramas en las que los pacientes recibían mayores dosis (156).

En algunos pacientes la falta de eficacia de los FAC puede deberse a que no se alcancen niveles en sangre eficaces, bien por no haber llegado a prescribir a la dosis diaria necesarias, por falta de adherencia al tratamiento, por características

individuales del metabolismo del paciente, o por interacciones farmacocinéticas entre los diferentes tratamientos utilizados que impiden que los niveles del fármaco lleguen a los valores deseados (157).

Actualmente no disponemos de biomarcadores fiables para conocer la eficacia ni la toxicidad de los FAC. En pacientes con frecuencias previas de crisis bajas, como los que tienen crisis cada varios meses o años, en los que los FAC se utilizan como preventivos de crisis a largo plazo, es difícil la valoración de la respuesta terapéutica en términos clínicos. También en ocasiones es difícil detectar clínicamente efectos adversos, en especial en ciertos pacientes con déficit intelectual o en niños (157).

En el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria, que siguen teniendo crisis a pesar de diferentes intentos terapéuticos, que afectan significativamente a su calidad de vida, es necesario recurrir a la medicina individualizada (158), investigando en detalle cada característica individual del paciente, para encontrar algún punto de mejora que pueda llevar a un mejor control de su enfermedad. En este contexto, la determinación de niveles de FAC en suero mediante MTF es una herramienta de gran importancia para mejorar el ajuste de dosis de FAC del paciente (159).

La MTF es una herramienta que en la actualidad está bien establecida para el manejo de la FAC de primera generación (PHT, PB, PRM, CBZ, VPA), que tienen un estrecho margen terapéutico y permite la individualización del tratamiento de forma consecuente a la naturaleza de la epilepsia y a la variabilidad farmacocinética de los FAC. La determinación de niveles de los FAC de primera generación es posible en un gran número de laboratorios y se usa de manera habitual en la actualidad en la práctica clínica real (160).

Las concentraciones plasmáticas de los FAC se correlacionan mucho mejor que la dosis con los efectos clínicos y los efectos adversos de la medicación (160), por esto la MTF puede ayudar a optimizar el tratamiento anticrisis permitiendo ajustar la dosis de un fármaco de acuerdo con las características fisiológicas y a la polifarmacia del paciente (161).

La MTF consiste en cuantificar e interpretar la concentración de un fármaco en sangre con el fin de optimizar la farmacoterapia. Para una correcta interpretación de la MTF es necesario conocer la farmacocinética y la farmacología del FAC en cuestión. Es también necesario contar con un laboratorio cualificado con tecnología HPLC (del inglés "High-pressure liquid chromatography") (162), una metodología validada y adecuada y contar con unos rangos de referencia validados, todo ello está

disponible en el laboratorio de análisis clínico del Hospital Universitario de la Princesa.

A pesar de que se han establecido rangos de referencia para la mayoría de los nuevos FAC (163), debido a variaciones individuales en la severidad de la epilepsia y en los tipos de crisis, algunos pacientes pueden requerir concentraciones fuera de esos rangos de referencia y los niveles deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente (163).

La MTF debe hacerse en pacientes que han alcanzado una farmacocinética estable de la medicación (cuando llevan tomando de forma adecuada la misma combinación de fármacos por un tiempo superior a 5 semi vidas de eliminación de los fármacos). Las mediciones se hacen habitualmente en plasma, aunque algunos laboratorios son capaces de determinarlas en saliva o en gota de sangre seca. En concreto para los FAC que se ligan altamente a proteínas la determinación en saliva tiene la ventaja de reflejar la cantidad de FAC libre farmacológicamente activa, no unida a proteínas (160).

Los niveles de los FAC, cuando se utilizan de forma no urgente, se deben obtener antes de la administración de la primera dosis del día habitualmente entre las 8 y las 9 de la mañana, cuando para los FAC que se administran al menos dos veces al día los niveles en suero del FAC se encuentran en su punto valle (163). Cuando se usan FAC con vida media prolongada y que se administran por la noche, como el fenobarbital, el perampanel o el acetato de eslicarbazepina, el rango de niveles recomendado por los laboratorios se sigue refiriendo a muestras de sangre extraídas a primera hora de la mañana, aunque este no sea el momento valle de los niveles de dichos FAC (89).

Para el seguimiento clínico de un paciente de forma individualizada se ha definido el concepto de la concentración terapéutica óptima individual, que es la que consigue eficacia (ausencia de crisis) y buena tolerancia al fármaco, o la que consigue el mejor equilibrio posible entre tolerancia y control de crisis (155). Esta concentración terapéutica óptima va a depender en parte de las características individuales de la farmacocinética de ese fármaco en ese paciente, de modo que esta concentración está sujeta a una gran variabilidad interindividual.

A pesar de la dificultad de realizar estudios de coste-eficacia, existen estudios que han demostrado que la MTF de los FAC de primera generación es coste-eficaz, ya que mejora el resultado en salud de los pacientes (en pacientes con epilepsia reduce

el número de crisis y la asistencia a urgencias), además de reducir las estancias hospitalarias (165). Un estudio realizado en embarazadas con y sin MTF no consiguió sin embargo demostrar el beneficio de la MTF (166). Hoy en día no existe evidencia sólida sobre la utilidad de la MTF de los nuevos FAC en la mejora del resultado clínico de los pacientes.

Los laboratorios que comercializaron los nuevos FAC presentaron como una ventaja importante para simplificar su uso el que no precisaran de la MTF para su dosificación (142), este hecho está actualmente cuestionado (167), y es necesario que se realicen estudios post-comercialización que ayuden a determinar si la MTF de los nuevos FAC es o no útil, en especial en grupos seleccionados de pacientes.

El que en la actualidad contemos con cientos de especialidades genéricas de los FAC más utilizados es otro factor que puede contribuir a la variabilidad farmacológica de los FAC (168).

Los estudios farmacocinéticos realizados durante los ensayos clínicos con los nuevos FAC, como por ejemplo el levetiracetam (LEV) mostraban un mayor margen terapéutico que los fármacos antiguos y un menor número de interacciones farmacológicas y menor variabilidad farmacocinética en los niveles en función de las dosis (169) que los FAC clásicos. Sin embargo, sabemos que los pacientes tratados en la práctica clínica real son mucho más heterogéneos, tienen mayor rango de edades y mayor comorbilidad y reciben mayor diversidad de fármacos que los incluidos en los ensayos clínicos (170).

Los estudios en vida real se han vuelto cada vez más importantes porque complementan los resultados encontrados en los ensayos controlados aleatorios (171). Los ensayos clínicos controlados aleatorizados se diseñan para analizar en condiciones óptimas, sin factores de confusión la eficacia de un tratamiento, y por ello tienen una gran validez interna, pero al realizarse en situaciones muy controladas los pacientes que participan tienen que cumplir unos criterios de inclusión y de exclusión muy estrictos que hacen que los resultados tengan escasa validez externa y sean poco generalizables a la población general (172). En algunos de estos ensayos controlados la tasa de fracaso de cribado ha superado el 70% (173). Los estudios en práctica clínica real tienen la ventaja de representar mejor a la totalidad de la población atendida en la práctica clínica real, e informan sobre la efectividad real de los tratamientos. En los últimos años, el papel de los estudios en práctica clínica real está cobrando mucha relevancia y está siendo objeto de debate, ya que sus resultados complementan a los de los ensayos clínicos aleatorizados.

Se han realizado estudios sobre los nuevos FAC basados en MTF (niveles de FAC solicitados en práctica clínica real) que han mostrado que la farmacocinética de todos estos fármacos no es tan predecible como inicialmente se pensó, y que su variabilidad farmacocinética es mucho mayor de la esperada (diferentes pacientes requieren dosis muy diferentes de fármacos, para conseguir los mismos niveles) (174, 175). Estos estudios todavía son escasos y están limitados a determinadas poblaciones, por lo que los expertos recomiendan que se continúe investigando en esta línea incluyendo todos los nuevos FAC y los resultados de diferentes poblaciones y entornos clínicos, que nos ayuden a entender mejor cómo se comportan estos FAC en diferentes grupos clínicos y poblaciones (174). Es posible que estos futuros estudios aporten nuevos datos, como interacciones farmacológicas aún no conocidas (174).

En estos estudios en práctica clínica real sí parece confirmarse que el margen terapéutico de estos nuevos FAC es más amplio que el de los FAC de primera generación, es decir que el rango de dosis en el que el fármaco es eficaz y no produce efectos adversos es mucho más amplio que el que tienen los FAC clásicos, y esto hace que su uso sin monitorización de niveles sea menos peligroso que el de los FAC clásicos (176).

Actualmente la MTF de los nuevos FAC está disponible en pocos centros sanitarios en España y no es práctica habitual. Aunque existen publicaciones que se plantean las ventajas de la MTF (164), no existe consenso sobre si debe utilizarse ni sobre cuándo hacerlo, probablemente porque no es una pregunta con una respuesta común a todos los pacientes. Las guías de práctica clínica sobre MTF todavía no adoptan una postura clara, ya que la relevancia clínica de la variabilidad farmacocinética de los FAC depende del margen terapéutico que tenga el fármaco y de las características del paciente.

En España, algunas guías como las guías españolas de psiconeurología de 2020 (177) recomiendan monitorizar los niveles de PHT y PB en todos los pacientes, pero no hacen ninguna recomendación sobre los demás FAC. Los niveles de PHT son muy sensibles a qué polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de estos fármacos presenta el paciente, en especial de CYP. Algunos pacientes pueden presentar niveles tóxicos con dosis bajas del fármaco y otros pueden presentar niveles infra-terapéuticos con dosis altas.

Otras guías europeas sobre MTF en neurología y psiquiatría actualizadas en 2016 (178), establecen diferentes grados de recomendación de la MTF: un grado alto de recomendación (beneficio establecido) para VPA, CBZ, PHT y PB; un menor grado de recomendación (aunque reconoce un beneficio establecido) a PRM, oxcarbacepina (OXC) y LTG, y no aporta su opinión sobre la MTF del resto de los nuevos FAC (178).

Contamos también con las recomendaciones del manual de práctica clínica en epilepsia de la sociedad española de neurología del año 2019 (89), pero este manual no hace una recomendación clara sobre la monitorización de niveles de FAC, ya que en primer lugar apuntan que la MTF no está indicada ya que no se ha demostrado una correlación entre su uso y un mejor control de las crisis (grado de recomendación A) (tabla 2), pero al mismo tiempo si recomiendan su uso en determinadas situaciones clínicas, con un grado de recomendación menor (recomendado por el grupo de epilepsia de la SEN). Recomiendan, solo en caso de que la MTF esté disponible, su uso en una serie de situaciones clínicas, algunas comunes a todos los pacientes con epilepsia (como son el valorar la adherencia o el definir el intervalo terapéutico individual de un paciente). El resto de recomendaciones sí están dirigidas a situaciones clínicas concretas como la persistencia de crisis a pesar de recibir un tratamiento con FAC a dosis adecuada, sospecha de toxicidad, antes y durante el embarazo en pacientes en tratamiento con LTG, OXC o LEV para mantener los niveles similares durante el embarazo, cuando el paciente tiene comorbilidades que puedan alterar la farmacocinética, en niños y ancianos, si se cambia de forma farmacéutica, cuando se sospechas interacciones farmacológicas (Tabla 3). Estas recomendaciones más amplias coinciden con las de las guías internacionales (176). Este bajo grado de recomendación (en principio no indicado, recomendable si está disponible en algunas circunstancias), es concordante con la escasa utilización de la MTF de los nuevos FAC en España.

Tabla 2. Recomendaciones sobre la monitorización terapéutica de fármacos antiepilépticos, y su grado de recomendación. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.

La monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona con un mejor control de las CE ni con menos EA, por lo que no está indicada.	<b>A</b>
Es recomendable la determinación de los niveles plasmáticos en situaciones clínicas concretas (tabla IX).	<b>GESEN</b>
En las mujeres en edad fértil en tratamiento con LTG (y posiblemente con OXC o LEV) es importante tener niveles plasmáticos basales o preconceptionales, en caso de embarazo, e intentar mantenerlos durante el mismo.	<b>B</b>

Tabla 3. Principales indicaciones para realizar determinación de niveles plasmáticos de Fármacos antiepilépticos. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.

**Tabla IX. Principales indicaciones para realizar determinación de niveles plasmáticos de FAE<sup>16,18,21-23</sup>**

- 1) Comprobar cumplimiento y adherencia al tratamiento.
- 2) Sospecha de toxicidad, en especial en politerapia donde el responsable de los efectos adversos del paciente puede ser uno o varios fármacos.
- 3) Para definir el intervalo terapéutico individual de un paciente. Se deberían solicitar 2 determinaciones separadas en el tiempo por 2-4 meses para promediar la variabilidad.
- 4) En caso de epilepsia mal controlada, a pesar de monoterapia idónea o politerapia. Permite identificar qué modificaciones en la pauta posológica pueden ser más útiles
- 5) Durante el embarazo. En pacientes tratadas con LTG (y según disponibilidad también con OXC o LEV) se recomienda controlar niveles plasmáticos de forma periódica, incluso de forma mensual.
- 6) Otros grupos poblacionales y estados fisiopatológicos en los que se prevé distinta farmacocinética como niños, ancianos, pacientes sometidos a cirugía bariátrica, insuficiencia renal o hepática, enfermedad infecciosa, grandes quemados, pacientes críticos, pacientes con hipoproteinemia, hemodiálisis, etc.
- 7) Si se producen cambios en la forma farmacéutica o en la especialidad farmacéutica.
- 8) Cuando existe sospecha de interacciones.
- 9) Cuando se ha llegado a una dosis considerada adecuada y el paciente continúa presentando crisis. Los niveles pueden ayudar a valorar si el paciente es un metabolizador rápido o no sigue el tratamiento de forma adecuada.

En el plano internacional, un comité nombrado por la ILAE redactó en 2008 sus recomendaciones en cuanto al uso de la MTF (159) (Tabla 4), y en 2018 algunos miembros de ese comité revisaron y publicaron sus recomendaciones actualizadas (160), que no se refieren a qué fármacos deben ser monitorizados, sino a cuáles son las situaciones clínicas en las que la determinación de niveles séricos de FAC pueden ser útiles para mejorar el tratamiento del paciente. En consonancia con estas recomendaciones, otros artículos publicados posteriormente (176) recomiendan extender la MTF a los nuevos FAC en pacientes con epilepsia refractaria, basándose en que estos nuevos FAC presentan una variabilidad farmacocinética amplia que resulta en una variabilidad importante en las concentraciones séricas de los fármacos en especial en estos pacientes polimedcados y en ciertos grupos de edad (niños, ancianos), pacientes con patologías renales o hepáticas y mujeres embarazadas. El uso de la MTF permite un manejo individualizado del paciente basado en sus propios niveles de fármaco que permite optimizar el manejo clínico del paciente de forma individualizada para mejorar la eficacia y la seguridad de los tratamientos (176).

Tabla 4. Recomendaciones de uso de la monitorización terapéutica de fármacos. Epilepsia © ILAE. Modificado de Patsalos et al 2008.

Algunas indicaciones de monitorización de niveles en suero de fármacos antiepilépticos

1. Tras ajustar la dosis de un tratamiento antiepiléptico nuevo
2. Cuando se consigue una respuesta clínica óptima
3. Para determinar la magnitud de un cambio de dosis
4. Cuando es difícil valorar la toxicidad clínicamente
5. Cuando continúa habiendo crisis a pesar de haber prescrito un tratamiento adecuado al tipo de crisis, a la dosis adecuada (epilepsia farmacorresistente)
6. Cuando se espere variabilidad farmacocinética (en niños, ancianos, embarazadas, pacientes polimedcados o pacientes con enfermedad renal o hepática)
7. Cuando existe un cambio en la formulación del fármaco
8. Cuando cambia la respuesta clínica de forma inesperada
9. Cuando se sospecha falta de cumplimiento

Otras situaciones clínicas en las que la MTF de FAC puede ser útil es cuando existen dudas sobre la adherencia al tratamiento (178) y en caso de que un paciente con epilepsia previamente controlada vuelva a tener crisis. La falta de adherencia a la medicación anticrisis es frecuente entre los pacientes con epilepsia y puede tener

consecuencias graves sobre la salud del paciente (179). En pacientes que tras haber tenido la enfermedad controlada vuelven a tener crisis, la MTF puede ayudar a saber si este cambio en el control de crisis tiene o no que ver con un descenso en los niveles de la medicación, o si han influido otros factores.

La medicina individualizada preconiza el tratamiento de los pacientes en función de sus características específicas basadas en su genética, el entorno y su estilo de vida (83). La MTF ayuda a hacer una medicina individualizada al tener en cuenta los niveles séricos del FAC que está tomando el paciente, que a su vez dependerán de las características individuales de la farmacocinética de ese paciente sobre ese fármaco, en el contexto de la medicación que esté tomando y de la adherencia que tenga el paciente al fármaco. El estudio de la variabilidad farmacogenética de los pacientes y otros marcadores de toxicidad pueden también ayudar a hacer esta medicina individualizada (180).

La respuesta que tienen los pacientes con epilepsia a los diferentes fármacos antiepilépticos tiene una gran variabilidad interindividual tanto en la eficacia como en los efectos adversos que puedan aparecer (181), mediado por factores relacionados con la enfermedad y con el paciente. Desde hace décadas se ha investigado la posibilidad de predecir mediante test genéticos (farmacogenética) cual va a ser la respuesta de un paciente a un fármaco en base a variantes genéticas implicadas en su farmacocinética, farmacodinamia, proteínas transportadoras (182) y de genes relacionados con las dianas terapéuticas de los fármacos (183), entre otros. De modo que se pueda predecir qué pacientes tienen pocas posibilidades de responder a un fármaco, o tienen más posibilidades de tener reacciones adversas graves.

Se han encontrado variantes genéticas que se relacionan con efectos adversos severos cutáneos en relación con CBZ, PHT, LTG (184), y polimorfismos en las enzimas metabolizadoras CYP y/o UGT de estos fármacos y de algunos otros (PB, VPA, clobazam, zonisamida) que afectan a sus niveles séricos y por tanto a su toxicidad y eficacia (185).

Existen guías clínicas que recomiendan utilizar la farmacogenética para seleccionar la dosis adecuada para cada paciente y por tanto disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad y reacciones adversas cuando se valora la utilización de ciertos fármacos (186). En el caso de caso de LTG se recomienda genotipar el HLA A\*31:01 (187), en el caso de la CBZ se recomienda genotipar el HLA-A\*:31:01 y HLA-B\*:15:02 (188), y en el caso de PHT se recomienda genotipar el CYP2C9 y HLA-B\*15: 02 (188). La aplicación de la farmacogenética permite no dar este tratamiento a los pacientes en los que, en base a que cuenten con ciertos polimorfismos, se puedan

predecir un alto riesgo de padecer reacciones adversas graves. En otros casos el tipo de polimorfismo que presente el paciente orienta en la dosis que va a necesitar el paciente para obtener una respuesta eficaz, reduciendo de nuevo la aparición de efectos adversos (184).

La PHT se metaboliza a través de la vía de los CYP2C9 y CYP2C19, que pueden ser genotipados (180). En base a los polimorfismos de CYP2C9 se puede clasificar el fenotipo metabolizador de los pacientes en normal, intermedio o lento. Los metabolizadores lentos son mucho más propensos a sufrir reacciones adversas a PHT, por lo que precisan dosis menores de este fármaco. Alrededor del 50% de la población española tiene combinaciones de polimorfismos que les hacen metabolizadores intermedios o lentos y requieren menores dosis de PHT. Además, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas medicamentosas severas como neutropenia y leucopenia (189). La PHT está contraindicada para pacientes que presenten la variante alélica HLA-B\*1502 debido a incremento significativo de reacciones cutáneo mucosas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (185). La CBZ se metaboliza a través del CYP2C9 y el riesgo de reacciones cutáneas graves es mayor en caso de presencia del HLA:B15:02 y HLA-A\*31:01, por lo que en estos pacientes la CBZ está contraindicada (182). El genotipado de CYP2C9 permite determinar si en un paciente es seguro el uso de este fármaco, o si hay un alto riesgo de efectos adversos y cuáles son las dosis recomendadas de este fármaco (189).

La toxicidad de la LTG también puede ser predicha con pruebas genéticas que determinen los polimorfismos del enzima mayoritariamente responsable de su metabolismo (UGT1A) y del HLA-B (190). Algunos autores recomiendan evitar el tratamiento con LTG en caso de que el paciente presente el alelo HLA-B\*15:02. (191). El conocer cuál de estos polimorfismos tiene el paciente orientará la dosis de fármaco que va a necesitar.

## **2.5 Variabilidad farmacocinética de los fármacos anticrisis. Estudios clínicos controlados y estudios en práctica clínica real.**

En la práctica clínica real, existe una gran variabilidad en la eficacia y la tolerancia que diferentes pacientes con epilepsia refractaria tienen a diferentes FAC. Parte de esta variabilidad se debe a la diferencia en los niveles alcanzados por un fármaco en

sangre en los diferentes pacientes que toman una misma dosis, conocido como la variabilidad farmacocinética de un fármaco (175).

La primera información disponible sobre la variabilidad farmacocinética de los nuevos FAC proviene en la mayoría de los casos de los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados en los ensayos clínicos que llevan a la aprobación de estos fármacos (en las primeras fases en voluntarios sanos y posteriormente en los pacientes que participan en los ensayos clínicos). Estos datos provienen de muestras pequeñas y muy seleccionadas, y sobre un tiempo de uso del fármaco corto (170).

En estos ensayos clínicos se incluyen pacientes muy seleccionados, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión en lo que respecta a edad (excluyendo niños y ancianos), comorbilidad (excluyendo pacientes con insuficiencia renal y hepática), polifarmacia. En muchos ensayos clínicos se excluye a los pacientes en tratamiento con los FAC que tienen mayores interacciones o son inductores o inhibidores de las rutas metabólicas más habituales (192).

Tras la comercialización de los nuevos FAC se recomienda que se sigan recogiendo y publicando datos en diferentes poblaciones (diferentes edades, distintas circunstancias (enfermedad leve o enfermos críticos) que ayuden a comprender mejor la farmacocinética de los nuevos FAC (176). Es también de utilidad que estos estudios se realicen en pacientes de diferentes procedencias étnicas (no existen estudios similares a los nuestros realizados en población española), y con diferentes situaciones clínicas (grupos de pacientes con mayor politerapia vs controlados con menor número de fármacos, situaciones críticas vs enfermos ambulantes, etc.). Es posible que en estos estudios se encuentren interacciones entre FAC que no aparecieron en los ensayos clínicos (193).

Esta investigación postcomercialización se basa en muchos casos en la utilización de los datos de la MTF de estos nuevos FAC en la práctica clínica real. Estos estudios han aportado importantes evidencias sobre la variabilidad farmacocinética de los diferentes nuevos FAC que no se habían encontrado en los ensayos clínicos y han ayudado a conocer el efecto del sexo, la edad, la función renal o hepática y la polimedicación de los pacientes sobre los niveles de los nuevos FAC (174, 175 194). Estos estudios han mostrado que todos los nuevos FAC analizados tienen una variabilidad farmacocinética, tanto interindividual como intraindividual, mayor de la que se publicó inicialmente cuando los fármacos accedieron al mercado (169, 195).

Para estudiar la variabilidad farmacocinética de un fármaco, se debe corregir el efecto sobre los niveles plasmáticos de un fármaco debidos a la variabilidad de las dosis administradas a los diferentes pacientes. Para ello se utiliza el cociente entre la concentración en suero del FAC (niveles en suero en mg/L) y la dosis diaria administrada (mg/día), esta ratio concentración/dosis (ratio C/D) se utiliza para comparar la farmacocinética del FAC de los diferentes pacientes independientemente de la dosis del FAC administrada.  $\text{Ratio C/D} = \text{concentración (mg/L)} / \text{dosis diaria (mg/día)}$ .

La variabilidad farmacocinética de un fármaco se refiere al hecho de que la ratio entre la dosis administrada y la concentración obtenida en suero no sea constante en los diferentes pacientes ni en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Una misma dosis del FAC puede producir diferentes concentraciones plasmáticas en diferentes pacientes (variabilidad interindividual), o en el mismo paciente si se hacen determinaciones en diferentes fechas (variabilidad intraindividual).

Se acepta que gran parte de la variabilidad farmacocinética interindividual de los fármacos se debe a los parámetros farmacocinéticos del paciente, en el denominado ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) que determinan para cada paciente y cada fármaco el volumen de distribución, aclaramiento, vida media, área bajo la curva, etc. En la variabilidad interindividual en estos pasos dependerá de factores genéticos y epigenéticos (196, 197) y también factores relacionados con la situación fisiológica del paciente, su edad, las patologías que presente, las interacciones que produzcan en el metabolismo el uso de otros fármacos y factores ambientales (alimentos o sustancias como el tabaco que reciba el paciente (161).

La absorción gastrointestinal y la biodisponibilidad de la mayoría de los FAE es amplia puede verse enlentecida por fármacos como los opioides o la atropina, o acelerados por metoclopramina (160).

La distribución de los FAC va a depender de si son o no liposolubles (la mayoría de los FAC los son para poder atravesar la barrera hematoencefálica y se distribuyen de manera amplia en el cuerpo (160).

El grado de unión a proteínas plasmáticas puede modificar la fracción libre eficaz del fármaco y su eliminación, varía entre unos FAC y otros (197). Entre los FAC que se unen ampliamente a las proteínas (mayor del 90%) están PHT, VPA, stiripentol, perampamel, clonazepam, clobazam y tiagabina. Cuando se usan estos FAC se deberá tener en cuenta las alteraciones en las proteínas en sangre, que

determinarán la cantidad de fármaco activo libre, no unido a proteínas en situaciones como la hipoalbuminemia, la insuficiencia renal y hepática, el embarazo y el uso de otros fármacos o sustancias endógenas (como la urea) que puedan desplazar al FAC de su unión a las proteínas. En estos fármacos puede ser necesaria la MTF de la fracción de fármaco libre (160).

El metabolismo de algunos de los FAC se realiza a nivel hepático por reacciones oxidativas catalizadas por enzimas del CYP 450 (reacciones de fase I), o por conjugación a través de UGT (reacciones de fase II).

Los fármacos con metabolismo hepático puede verse influidos por otros fármacos con inducción o inhibición enzimática o por la insuficiencia hepática, y existen polimorfismos en las enzimas hepáticas (CYP y UGT) condicionados genéticamente que condicionan la farmacocinética de múltiples FAC, haciendo que existan metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos. Estos últimos tienen un mayor riesgo de toxicidad (198). Son excepciones a esto el LEV y la rufinamida, que se metabolizan por hidrólisis, y la gabapentina, pregabalina y vigabatrina que se excretan inalterados en la orina (160).

Para fármacos con eliminación preferente por excreción renal como por ejemplo la gabapentina, la pregabalina y el LEV los cambios en la función renal y la edad son determinantes importantes en su farmacocinética (161).

El conocimiento de cómo se comporta cada FAC en cada uno de estos pasos (incluyendo el hecho de que algunos fármacos tienen diferente metabolismo si se usan a dosis bajas o a dosis altas (155) y de cómo se comporta el FAC en cada grupo de pacientes, ayuda a elegir el fármaco y las dosis más adecuadas para cada paciente.

La edad es un factor importante en el aclaramiento de los fármacos, ya que en general la capacidad metabolizadora es menor en menores de 5 años y el aclaramiento renal, así como el volumen de distribución disminuye de forma gradual a partir de los 65 años, con lo que la dosis recomendada de los fármacos a partir de esta edad suele ser más baja (161).

La politerapia afecta a la variabilidad farmacocinética de los fármacos, ya que el uso de FAC que se metabolizan a través del CYP puede producir la inducción de esta enzima como en el caso de PB, PHT, CBZ, perampanel a dosis mayores de 8 mg/día

y topiramato a dosis mayores de 200 mg/día) o por su inhibición en el caso del VPA (89).

En cuanto a los cambios relacionados con el sexo, existen algunas diferencias entre hombres y mujeres que pueden hacer que la farmacocinética de los FAE sea diferente. Las mujeres suelen tener menor peso corporal, mayor contenido en lípidos (los fármacos liposolubles como la mayoría de los FAC tendrán en ellas un mayor volumen de distribución) y menor masa muscular y que algunas enzimas funcionan de diferente manera (161). La mayoría de los estudios publicados no ven diferencias en los niveles séricos entre hombres y mujeres. Algún estudio ha encontrado alguna diferencia (199) sin clara relevancia clínica. El peso corporal, en ocasiones relacionado con el sexo, es raro que se tenga en cuenta en el ajuste de dosis en adultos.

En cuanto a la influencia de las fluctuaciones en hormonas endógenas y de la menopausia sobre los niveles de FAE (200), existen datos limitados. En el caso de la LTG, su metabolismo se ve modificado de forma significativa por los estrógenos, y el embarazo, el tratamiento hormonal sustitutorio y el uso de fármacos anticonceptivos producen importantes cambios farmacocinéticos (201). Los niveles de VPA también disminuyen con el consumo de anticonceptivos, y estos fármacos ven disminuida su eficacia por la acción de los FAC que son inductores enzimáticos. Esta es una información muy importante que hay que dar a las mujeres que los toman para que utilicen métodos anticonceptivos alternativos (202).

El embarazo es una época de cambios rápidos en la farmacocinética, la absorción se puede ver alterada por los cambios fisiológicos o por vómitos, el volumen de distribución puede cambiar por el aumento en el agua corporal y la reserva de grasa. El tratamiento de la epilepsia en mujeres en edad gestacional y durante el embarazo es tremendamente complejo: por un lado, las crisis convulsivas pueden ser perjudiciales para el feto (más de 5 crisis tónico-clónicas se asocian con un menor desarrollo cognitivo, y episodios de convulsiones prolongadas y estatus epiléptico se relacionan con mayor incidencia de pérdida fetal (203), además de causar riesgos médicos y consecuencias psicosociales para la madre.

Por otro lado, los FAC pueden ser teratogénicos, aumentando el riesgo de malformaciones congénitas y alteraciones cognitivas en los niños, diferenciándose los distintos FAC en su potencial teratogénico. Esta exigente área se complica aún más debido a que el embarazo afecta de manera significativa a la farmacocinética de los FAC, disminuyendo las concentraciones séricas de algunos FAC a medida

que avanza la gestación (203). Los niveles de LEV parecen disminuir durante el embarazo, mientras que los de CBZ y licarbazepina (el metabolito activo de OXC y ESL) no parecen afectados (204).

Un factor que puede influir en la variabilidad farmacocinética de fármacos que llevan más de 10 años en el mercado es la posibilidad de que los pacientes estén tomando fármacos genéricos en lugar de tomar el fármaco de la marca innovadora. Los fármacos genéricos hacen que bajen significativamente los precios de los medicamentos y esto puede reducir el coste de la enfermedad (168). Las agencias reguladoras europeas y norteamericanas no exigen que se demuestre una equivalencia terapéutica entre los fármacos, sino que se conforman con el laboratorio que comercializa una especialidad genérica disponga de un estudio realizado por un laboratorio externo que demuestre que existe bioequivalencia entre el fármaco de la marca innovadora y el fármaco genérico, mediante estudios de farmacocinética en los que el área bajo la curva de la concentración en el tiempo y la concentración plasmática máxima sean similares entre el genérico y la marca innovadora. En estos estudios se admite una diferencia de hasta un 10 % en los valores (205), lo que añade un factor más a la variabilidad farmacocinética que debe ser controlado, especialmente minimizando los cambios entre marcas de los FAC que no estén justificados.

En la mayoría de los casos, es cierto que se mantiene una bioequivalencia y no hay evidencia de que se haya producido empeoramiento del control de las crisis ni de la tolerancia por la introducción de genéricos (168). No obstante, se ha publicado algún estudio en el que el cambio de un fármaco de marca por un genérico hace que aumenten las visitas médicas y que empeore la adherencia por confusión e inseguridad del paciente hacia la nueva presentación. En este sentido se recomienda que se receten fármacos genéricos preferentemente cuando se inicia un tratamiento, en lugar de realizar cambios entre marcas una vez que el tratamiento ya está iniciado, y que en caso de que se haga este cambio se dé información específica al paciente sobre el bajo riesgo de empeoramiento del control de las crisis que conlleva (168).

Para medir la variabilidad farmacocinética de los FAC se utilizan parámetros que reflejen la dispersión en los puntos correspondientes a diferentes individuos en una gráfica de concentración/dosis del fármaco en estudio (175, 206). Un fármaco ideal con muy baja variabilidad farmacocinética tendría una ratio concentración/dosis cercana a una constante, de modo que los puntos en la gráfica de

concentración/dosis de diferentes pacientes estarían muy cercanos a una línea recta cuyo ángulo reflejaría esta constante.

La dispersión de los puntos alrededor de la media en esta gráfica, que define la variabilidad farmacocinética se puede expresar con las diferentes medidas estadísticas de dispersión: el rango, el rango intercuartílico (RIC), la desviación estándar (DE), la varianza o el coeficiente de variación (CV) (también llamada desviación estándar relativa), que se calcula como la ratio entre la DE y la media de la ratio C/D.

El CV, ha sido utilizado en otros estudios para expresar la variabilidad farmacocinética (206), ya que expresa la magnitud de la variabilidad en relación con la media como un porcentaje y permite comparar la dispersión entre unos y otros fármacos, aunque se midan en unidades diferentes o tengan magnitudes diferentes. El CV es una medida de dispersión relativa de los puntos de una gráfica alrededor de la media, cuanto mayor sea el CV mayor será la dispersión alrededor de la media. Otra manera de expresar la dispersión de los datos, utilizada en algunos trabajos, es en términos del número de veces que una medida cambia entre dos medidas original (en inglés denominado "fold change"). La medida se obtiene calculando el número de veces que es mayor el valor máximo del dato concentración/dosis con respecto al mínimo, dividiendo entre sí las dos unidades (por ejemplo, el cambio entre 30 y 15 se define como un cambio de 2 veces (2 "fold" o "fold change" de 2), y el de 100 y 10 como un cambio de 10 veces. Esta medida está más influida por los valores extremos atípicos que el CV, pero los autores que utilizan esta medida alegan que es importante incluir a estos valores extremos porque los pacientes que los presentan pueden beneficiarse de la individualización de la dosis usando MTF (175). En otros estudios se han usado el RIC y el rango truncado para expresar la variabilidad farmacocinética de los fármacos.

## **2.6 Fármacos estudiados en esta tesis: Levetiracetam y Eslicarbazepina.**

Se han elegido LEV y ESL como fármacos a estudio porque destacan entre todos los nuevos FAC comercializados en los últimos años por su eficacia, y comodidad de uso para los pacientes.

### **2.6.1 Levetiracetam.**

El LEV se empezó a utilizar en Europa en el año 2000 y ha sido el nuevo FAC que más ha aumentado su uso en estos años (144), debido a su eficacia en todo el espectro de crisis epilépticas (focales y generalizadas), a su facilidad de uso y a sus escasos efectos adversos.

Presenta una farmacocinética favorable, con eliminación renal y aparentemente escasas interacciones sobre otros fármacos. Es un fármaco con menos efectos adversos que los FAC clásicos (207), a excepción de los síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad y problemas de conducta) que se producen en un 14,1% de los pacientes y deben ser monitorizados (208). Tiene además un bajo riesgo de alergia y una escasa teratogenicidad que permite su uso en mujeres en edad gestacional (209, 210).

LEV actúa uniéndose a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas y regulando su exocitosis, con lo que disminuye la hipersincronización de la actividad epileptiforme (211). Su uso se ha hecho común en distintas situaciones clínicas, ya que dispone de presentación intravenosa y no precisa de titulación de dosis por lo que ha aumentado mucho su uso en situaciones de urgencias y en pacientes que necesiten cirugía (212).

El LEV se ha situado en las guías clínicas como uno de los fármacos de primera opción para el tratamiento de crisis focales (junto con LTG y CBZ) y generalizadas (junto con LTG y VPA, este último únicamente en pacientes sin posibilidad gestacional) (213). El riesgo de reacciones alérgicas cutáneas graves que hace que la LTG y la CBZ tengan que ser tituladas de forma lenta, con el riesgo que supone de recurrencia precoz de crisis, hace que en situaciones de urgencias se prefiera el uso de LEV.

LEV se utiliza desde 2000 en Europa, y está indicado como tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en mayores de 16 años y como tratamiento adyuvante en pacientes adultos y mayores de un mes de edad. También se ha aprobado su indicación como tratamiento adyuvante en crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas asociadas a epilepsia generalizada idiopática y a crisis mioclónicas en adultos y niños mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil. Se usa además para tratar ausencias mioclónicas, epilepsia rolándica benigna, epilepsia occipital de la niñez, epilepsia mioclónica progresiva (Síndrome de Unverricht-Lundborg), epilepsia severa mioclónica de la infancia (Síndrome de Dravet) y estatus epiléptico (214, 215).

Aunque el perfil farmacocinético de LEV se presentó inicialmente como ideal (216), solo alterado en pacientes con insuficiencia renal, estudios posteriores han hecho hincapié en que la eliminación de LEV disminuye en los ancianos (169, 217) y aumenta en ciertas situaciones fisiológicas como el embarazo y en edades como la niñez y la ancianidad. También se ha visto que la polifarmacia influye en los niveles de LEV (218).

El LEV se absorbe rápidamente en el intestino delgado y alcanza su pico de concentración 1.3 horas tras la ingesta oral. Tiene una biodisponibilidad mayor del 95%. La ingestión con alimentos enlentece el ritmo de absorción, pero no la cantidad total absorbida (169). LEV no se une de forma significativa a las proteínas (unión menor al 10%) y su volumen de distribución es cercano al volumen de agua intracelular y extracelular. Alcanza el estado estable en 24-28h. Su vida media de eliminación en adultos, niños y ancianos es de 6-8, 5-7 y 10-11 horas respectivamente (169).

La vía metabólica principal del LEV es la hidrólisis por una amidasa citosólica considerada no inducible que ocurre durante su paso por el flujo sanguíneo (169). Cuando se utiliza en monoterapia, el LEV tiene un metabolismo insignificante por CYP (219). El LEV tiene una excreción renal casi completa, con un 66% de la dosis eliminada en su forma inalterada en orina, y un 24% como su metabolito inactivo (169).

Existe una buena correlación entre el filtrado glomerular y la eliminación de LEV (169). Se conoce que la disminución de la función renal, como ocurre en pacientes ancianos o enfermos, lleva a la disminución de la eliminación de LEV (217), por lo que se recomienda disminuir la dosis de LEV en los pacientes ancianos en un 30-50% (217). Por el contrario, durante el embarazo en recién nacidos y en niños menores de 12 años se ha visto un aumento en la eliminación de LEV (217, 220). En los estudios realizados no se ha visto que el sexo influya en la farmacocinética del LEV (169, 217, 219).

Cuando se utiliza en politerapia, un análisis combinado de los ensayos en fase III mostró que cuando se combina con FAC inductores enzimáticos, la eliminación del LEV aumenta en un 24-37% (169, 217), por el contrario, en los pacientes comedificados con VPA, un inhibidor enzimático, los niveles de LEV eran más altos que los de los pacientes en monoterapia o en politerapia con fármacos que no alteran el metabolismo enzimático, si bien no se encontró relevancia clínica (218). En otro

estudio en pacientes en práctica clínica real realizado en la India los niveles de LEV se redujeron un 56.8% cuando se usó con FAC inductores enzimáticos, y aumentaron un 7.8% cuando se asoció con VPA (221).

Estudios realizados para valorar la bioequivalencia de diferentes marcas de LEV genérico y la marca innovadora no han mostrado diferencias significativas en la bioequivalencia y tampoco cambios en la frecuencia de crisis o efectos adversos (222).

En el análisis combinado de los resultados de los estudios de farmacocinética de los estudios fase III del fármaco (178), no se encontraron diferencias en función del sexo y comparando los pacientes que tomaban LEV asociado a fármacos no considerados inductores enzimáticos, cuando se asociaban LEV y FAC inductores enzimáticos se observó una modesta disminución de la vida media del fármaco. También se observó un ligero aumento de la vida media cuando se administró LEV asociado a VPA, que tiene acción inhibidora enzimática.

Existen en la literatura otras publicaciones realizadas tras la comercialización de LEV en práctica clínica real que utilizan la MTF para estudiar la variabilidad farmacocinética del LEV (174). Estos estudios están realizados en entornos clínicos diferentes al nuestro, como consultas de pediatría (223, 224), cuidados intensivos (225), obstetricia (226), estudios de centros nacionales de MTF (174) y en diferentes regiones (Estados Unidos, Asia, países del norte de Europa, países del sur de Europa), por ese motivo es necesario analizar la potencial aplicación de la MTF en pacientes procedentes de una consulta de epilepsia refractaria con un alto índice de politerapia.

### **2.6.2 Acetato de eslicarbazepina.**

La CBZ es un FAC bloqueante de los canales del sodio utilizado desde 1974 que, a pesar de ser un potente inductor enzimático y de tener una corta vida media que hace que se precisen tres dosis diarias, sigue siendo hoy en día uno de los FAC más utilizado a nivel mundial (144). Es junto con la LTG uno de los dos fármacos recomendados como primera opción por las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence) de tratamiento de la epilepsia focal (227) y durante muchos

años fue el fármaco elegido por las agencias reguladoras para comparar otros FAC en estudios de no inferioridad (228).

La investigación para mejorar la eficacia y seguridad de algunos FAC clásicos llevó, en el grupo de las dibenzozepinas carboxamidas al que pertenece la CBZ, a la aprobación de OXC y, posteriormente, ESL que tiene una mayor vida media que permite que el fármaco sea administrado una sola vez al día, lo que facilita el cumplimiento y con ello mejora la adherencia al tratamiento y la percepción de enfermedad por el paciente. Además, tiene una menor capacidad inductora enzimática, que mejora el perfil de efectos adversos del fármaco (229).

La OXC es un profármaco, que en su metabolismo produce licarbazepina (también conocida como 10-hidroxicarbamazepina) en sus dos enantiómeros con una ratio 4:1, (80% S-licarbazepina o eslicarbazepina, y 20 % R-licarbazepina) (230, 231) y un metabolito inactivo 10,11-dihidroxicarbamazepina que está implicado en la toxicidad del fármaco (232, 233).

En cuanto al acetato de ESL, se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 90%, tiene una unión a proteínas menor del 40%, y es un profármaco que a través de hidrólisis hace un primer paso que tiene la ventaja de que se metaboliza solo a S-licarbazepina, y no al otro enantiómero, R-licarbazepina. La S-licarbazepina posteriormente experimenta una conversión menor a OXC, y una parte de esta OXC se convierte en R-licarbazepina, haciendo que la ratio S-licarbazepina:R-licarbazepina sea de 20:1 (234). Ambos productos son componentes activos, pero se piensa que S-licarbazepina es menos tóxico y más eficiente cruzando la barrera hematoencefálica que R-licarbazepina (235, 236).

El acetato de eslicarbazepina se utiliza desde 2009 en Europa (Zebinix®) y desde 2013 en Estados Unidos (Aptiom®) como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con crisis focales con o sin generalización secundaria, y desde 2017 y 2015, respectivamente en la misma indicación en adultos en monoterapia y en niños mayores de 6 años (Europa) y 4 años (Estados Unidos) como tratamiento adyuvante. Ensayos clínicos de no inferioridad demostraron su eficacia respecto a la CBZ (236).

Además, el acetato de ESL se diferencia de CBZ y OXC en que tiene un grupo hidroxilo en lugar de un grupo keto en la posición 10 del anillo aromático (237). Esta modificación en su estructura hace que ESL no produzca metabolitos inactivos epóxido como las otras carbamidas, lo que reduce su capacidad de inducir al citocromo p450 y autoinducir su metabolismo (26), un 30% es glucuronizado y el

resto es eliminado por el riñón sin modificar (26). ESL es un inductor enzimático débil y afecta a un menor número de enzimas que CBZ (26), produciendo menos efectos adversos (238). ESL tiene además la importante ventaja de tener una larga vida media, por lo que solo es necesaria una dosis diaria y mejora la adherencia al fármaco. A pesar de que en los estudios precomercialización ESL mostró una farmacocinética lineal (238, 239, 240), algunas variables como las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son más controladas y no incluyen toda la variabilidad que nos encontramos en los pacientes de la consulta real en cuanto a los rangos de edad, polifarmacia y enfermedades concomitantes.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de fármacos permite ajustar la dosis de acuerdo con factores inter o intraindividuales en relación con características fisiológicas o polifarmacia y realizar una medicina más dirigida y personalizada (178). A pesar de que en los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del acetato de ESL se realizaron análisis de farmacocinética y farmacodinámica, existe poca información en la literatura sobre su comportamiento en práctica clínica real.

Existe un único estudio anterior al nuestro sobre los niveles de ESL en pacientes procedentes de práctica clínica real (241). Los pacientes atendidos en práctica clínica asistencial diaria presentan mayor heterogeneidad, comorbilidad y mayor consumo de otros FAE y fármacos para diferentes indicaciones que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos (170).

Durante los ensayos clínicos un único laboratorio con capacidad para realizar determinaciones de los enantiómeros realizaba las cuantificaciones, pero resultaba muy costoso. La alternativa es determinar la licarbazepina racémica (S- y R- juntas), que corresponde en un 90-95% con el metabolito activo S-licarbazepina o eslicarbazepina (231).

La determinación de los niveles de licarbazepina se realiza mediante cromatografía líquida de alta eficacia (High performance liquid chromatography o HPLC (156) . El hospital de La Princesa se encuentra entre los pocos centros que cuentan con esta técnica.

Resultante del metabolismo de la oxcarbazepina encontramos 10,11-dihidroxicarbamazepina, un metabolito inactivo, según la base de datos PubChem. Por tanto, la exposición a oxcarbazepina, que produce más efectos secundarios, es mínima tras la toma de acetato de eslicarbazepina (242).

El perfil de interacciones del acetato de eslicarbazepina, según describe su ficha técnica, es más favorable que los FAC predecesores, al tener un débil efecto de inducción o inhibición de citocromos (240, 243).

Hasta el año 2020, y por tanto durante el tiempo de realización de este estudio, existía una única presentación de acetato de eslicarbazepina, Zebinix®, que consiste en comprimidos ranurados de 800 mg. En práctica clínica real es habitual iniciar el tratamiento con 400 mg al día (dosis ineficaz para mejorar la tolerancia y disminuir el riesgo de alergias) y subir posteriormente a 800 mg, aunque es posible iniciar el tratamiento directamente con 800 mg al día en caso de situaciones agudas. En función de la respuesta individual o de la gravedad de la enfermedad, la dosis puede aumentarse hasta 1200 mg o 1600 mg una vez al día (229). En la práctica clínica real se mantiene la menor dosis que consigue controlar los síntomas sin producir efectos adversos intolerables.

Las reacciones adversas relacionados con acetato de eslicarbazepina, descritos en la ficha técnica del medicamento, son, en orden de mayor a menor frecuencia, mareo, somnolencia, inestabilidad, náuseas o vómitos, hiponatremia, cefalea, alteraciones del perfil lipídico, entre otros (229).

Algunos estudios precomercialización orientaban a que la farmacocinética de ESL es cercana a una farmacocinética lineal, es decir, que los niveles del metabolito activo son proporcionales a la dosis administrada (240). Sin embargo, hay pocos estudios que analicen el comportamiento del acetato de eslicarbazepina en la práctica clínica real, donde se trata a pacientes con mayores rangos de edad, polifarmacia, enfermedades concomitantes, etc. (241, 242).

## **2.7 Justificación de la línea de trabajo y tesis.**

La epilepsia refractaria supone un problema sanitario y de salud relevante para la comunidad, representa al 30% de la población con epilepsia, pero es el tipo de epilepsia que condiciona una mayor merma en la calidad de vida de los pacientes y un mayor gasto sanitario.

La cirugía de la epilepsia ha demostrado ser el tratamiento que más posibilidades da a los pacientes con epilepsia refractaria de cambiar el curso de su enfermedad para

toda la vida y conseguir la ausencia de crisis, siempre que sean candidatos a esta técnica. La Unidad de epilepsia refractaria del Hospital Universitario de la Princesa es un centro de referencia nacional CSUR para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia y recibe pacientes complejos de las Comunidades Autónomas de Madrid, Castilla-León, Castilla-La Mancha y Extremadura, además de algunos pacientes de otras comunidades por libre elección.

En los pacientes que no quedan libres de crisis a pesar de la cirugía o que no son candidatos a ésta, el correcto diagnóstico de los pacientes y el uso racional de los FAC con capacidad para regular los mecanismos de excitabilidad e inhibición neuronal que conducen a las crisis epilépticas, son los principales instrumentos con los que contamos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes intervenidos deben, al menos durante los primeros años, continuar el tratamiento con fármacos, ya que un descenso rápido o inadecuado de éstos puede provocar recaídas en la epilepsia, en ocasiones irreversibles.

Para conseguir la ausencia de crisis en pacientes con epilepsia refractaria, que siguen teniendo crisis a pesar de diferentes intentos terapéuticos, es necesario recurrir a la medicina individualizada, investigando en detalle cada característica individual del paciente, para encontrar algún punto de mejora que pueda llevar al control de su enfermedad. La MTF es una herramienta que ayuda a ajustar la dosis de los fármacos de forma individualizada, pero hoy en día solo existe la recomendación de monitorizar los niveles de los fármacos anticrisis clásicos (PHT, PB, CBZ, VA), y no está disponible ni generalizada en la práctica clínica en la mayoría de los centros la monitorización de niveles de los nuevos fármacos anticrisis.

El Hospital Universitario de la Princesa, que se ha distinguido por la investigación y la tecnología aplicada al campo de la epilepsia refractaria, cuenta con la tecnología necesaria para determinar los niveles en suero de los nuevos fármacos anticrisis.

La mayor parte de los datos sobre la farmacocinética de los nuevos fármacos anticrisis proceden de estudios controlados aleatorizados, realizados durante los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de estos fármacos. Estos estudios están realizados en voluntarios sanos y en los pacientes que participaron en los ensayos de fase III, que son pacientes muy seleccionados, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos en lo que respecta a edad (excluyendo niños y ancianos), comorbilidad (excluyendo pacientes con insuficiencia renal, hepática y otras enfermedades), polifarmacia (no están permitidas ciertas

combinaciones de fármacos, en especial en algunos ensayos se han excluido los fármacos que tienen mayores interacciones o son inductores o inhibidores de las rutas metabólicas habituales). Esto hace que los resultados de estos estudios no sean generalizables a todos los pacientes tratados con estos fármacos en práctica clínica real. En base a los factores que afectan a la farmacocinética de los fármacos y a lo encontrado en otros estudios, el sexo, la edad, la función renal y hepática y la medicación concomitante son factores que pueden modificar la farmacocinética de los fármacos.

Por este motivo desde la comunidad científica se ha llamado a que se continúe la investigación en la variabilidad farmacocinética de los nuevos FAC después de la comercialización de los fármacos mediante la publicación de datos de farmacocinética de los pacientes basados en series de pacientes en práctica clínica real, con características demográficas, de patología y polifarmacia más heterogéneas que las de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos, y por tanto más generalizables a los pacientes atendidos en las consultas reales. Los estudios en práctica clínica real han aportado información sobre el uso de los nuevos fármacos que no se conocía previamente y pretenden llamar la atención de los clínicos sobre las situaciones en las que la monitorización de niveles puede aportar un beneficio extra en el adecuado ajuste de las dosis de los nuevos fármacos anticrisis, con el beneficio en el control de las crisis y de los efectos adversos de los pacientes.

Para poder generalizar estos datos a un mayor número de entornos clínicos también se ha recomendado realizar estudios en pacientes que procedan de diferentes países, poblaciones de diferente origen étnico, situaciones socioeconómicas o sistemas sanitarios diferentes. En la revisión de la literatura realizada, se han encontrado artículos referentes a este tema realizados en otros países (en especial procedentes de Estados Unidos, Países Nórdicos y Asia), pero la representación de los países del sur de Europa es muy limitada.

Siendo la epilepsia refractaria una enfermedad tan relevante e investigada, la justificación de la presente Tesis Doctoral la determina que su hipótesis no ha sido estudiada en nuestro entorno, y que del resultado de esta investigación se derivarán consecuencias clínicas en el mejor uso de la monitorización terapéutica de los nuevos fármacos anticrisis en el tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria en el futuro.

En el presente proyecto se ha analizado la variabilidad farmacocinética en práctica clínica real de dos de los nuevos FAC cuyo uso ha aumentado más en las últimas décadas por el valor añadido que aportan a los pacientes con epilepsia: levetiracetam y acetato de eslicarbazepina.



### **III- HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **HIPOTESIS:**

En la práctica clínica real la variabilidad farmacocinética y las interacciones farmacológicas son mayores que las descritas en los ensayos clínicos aleatorizados. Factores como la edad, la polifarmacia y la comorbilidad modifican la farmacocinética de levetiracetam y de acetato de eslicarbazepina.

La monitorización de niveles de estos fármacos en suero, que no se hace de manera habitual en la clínica, es útil en el tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria.

### **OBJETIVOS:**

1. Determinar los niveles plasmáticos de Levetiracetam mediante HPLC, en pacientes con epilepsia en tratamiento estable con la misma dosis de levetiracetam durante las 4 semanas previas, en la práctica clínica real. Analizar la variabilidad farmacocinética de levetiracetam en nuestro grupo de pacientes.
2. Evaluar el efecto del sexo, la edad, la función renal y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del levetiracetam.
3. Determinar los niveles plasmáticos de licarbazepina (principal metabolito del acetato de eslicarbazepina) mediante HPLC, en pacientes con epilepsia en tratamiento estable con la misma dosis de acetato de eslicarbazepina durante las 4 semanas previas, en la práctica clínica real. Analizar la variabilidad farmacocinética de acetato de eslicarbazepina en nuestro grupo de pacientes y los factores que influyen en esta variabilidad.
4. Evaluar la opinión de los médicos prescriptores de fármacos anticrisis sobre los factores que influyen en los niveles plasmáticos de los fármacos (sexo, edad, función renal y politerapia) mediante una encuesta auto diseñada.

## **IV- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1 Sinopsis y diseño de los estudios de la Tesis Doctoral.**

En primer lugar, se realizó una revisión de la literatura sobre la variabilidad farmacocinética de los nuevos fármacos anticrisis, como base para estudiar la conveniencia o no de realizar monitorización terapéutica de niveles de estos nuevos fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria. Esta búsqueda se realizó en el año 2019 utilizando la base de datos Pubmed, propiedad del gobierno de Estados Unidos, utilizando los términos “pharmacokinetic variability”, “levetiracetam” and “eslicarbazepine”.

Como resultado de esta revisión se concluyó que la farmacocinética de los nuevos fármacos antiepilépticos es diferente entre unos pacientes y otros, y la magnitud de esta diferencia y los factores que influyen en esta variabilidad no están claramente establecidos en la población general atendida en la práctica clínica real.

Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios en diferentes grupos de pacientes en práctica clínica real para valorar la conveniencia de realizar monitorización terapéutica de niveles de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria.

Se investigó en cuáles de los nuevos fármacos anticrisis sería más útil hacer esta investigación, llegándose a la decisión de estudiar la variabilidad farmacocinética de levetiracetam y del acetato de eslicarbazepina, ya que son los nuevos fármacos cuyo uso ha aumentado más en la consulta de epilepsia refractaria en los últimos años.

Como complemento a nuestra investigación, realizamos una encuesta a médicos prescriptores de FAC acerca de sus creencias sobre la variabilidad farmacocinética de los FAC, y comparamos estas creencias con el resultado de nuestros estudios y los datos publicados en la literatura.

## **4.2 Aspectos éticos y legales.**

Los proyectos de investigación se han realizado en la Unidad médico-quirúrgica de epilepsia refractaria del Hospital Universitario de la Princesa, en Madrid. Han sido evaluados y aprobados por el Comité de ética de la investigación de dicho hospital con número de registro 4649 (Nov 2021) para el estudio de levetiracetam y con el número de registro 3693 para el estudio del Acetato de Eslicarbazepina (marzo 2019).

Los datos fueron extraídos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes de modo codificado y se asegura la confidencialidad de los datos de acuerdo con los términos que marca la legislación vigente aplicable.

El estudio con pacientes se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y a las recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong- Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio, Seúl y Fortaleza-Brasil (2013) y en la actual Legislación Española. Se mantendrán siempre los niveles más altos de conducta profesional y se garantizará en todo momento la confidencialidad del paciente. En cuanto a la protección y tratamiento de los datos de los pacientes nos comprometemos al cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE.

## **4.3 Pacientes de estudio.**

La metodología seguida en los dos primeros estudios (estudio de la variabilidad de levetiracetam y acetato de eslicarbazepina) es similar. Se trata de estudios observacionales retrospectivo en un único centro, en pacientes correlativos adultos tratados en práctica clínica asistencial real, atendidos en la Unidad de Epilepsia Refractaria del Hospital Universitario de la Princesa entre 2016 y 2018.

Los pacientes fueron identificados a través de listas de pruebas realizadas por el laboratorio del hospital de la princesa.

Los sujetos del estudio son todos los pacientes atendidos en la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario de la Princesa desde 2016 a 2018 a los que se les realizaron niveles de estos fármacos, que cumplan los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Edad igual o superior a 18 años, sin límite de edad superior
- Diagnóstico de epilepsia según los criterios propuestos por la ILAE en 2014 (13), por un neurólogo especialista en epilepsia.
- En tratamiento con Levetiracetam o Zebinix® en dosis estable durante al menos 4 semanas previas a la determinación de niveles.
- A quienes se haya realizado la determinación de niveles en el laboratorio del Hospital Universitario de la Princesa en el horario de 8 a 9 am, habiendo tomado la última dosis de la medicación la noche anterior.

Fueron excluidos los pacientes cuya historia clínica fuera incompleta y no recogiera todas las variables de estudio.

#### **4.4 Recogida de datos.**

Los datos se recogieron de modo retrospectivo de la historia clínica electrónica de los pacientes de modo codificado para su análisis conjunto posterior.

#### **4.5 Variables de estudio.**

**Variables principales:** Niveles plasmáticos de levetiracetam y de licarbazepina y dosis de estos fármacos, que permiten el cálculo de la variable principal del estudio que es la ratio concentración/dosis de cada uno de los fármacos para cada paciente. En caso de que algún paciente tuviera más de una determinación de niveles, se han utilizado los datos correspondientes a la primera vez que se determinaron los niveles en nuestro centro (dosis de medicación en ese momento y niveles de fármaco).

#### **Variables secundarias:**

- Características demográficas: edad, sexo.

- Antecedentes médicos relevantes: Insuficiencia renal; enfermedad hepática; ausencia de crisis en año previo a la determinación de los niveles (incluida únicamente en el estudio sobre levetiracetam). Se consideraron positivos cuando figuraban en la historia clínica del paciente como antecedentes o cuando los resultados de la analítica condujeran al diagnóstico de esta insuficiencia.
- Datos analíticos:
  - o Niveles de sodio (incluido únicamente en el estudio sobre acetato de eslicarbazepina): Siguiendo los rangos de referencia dados por nuestro laboratorio, se consideró hiponatremia una determinación de niveles de sodio en plasma por debajo de 135 mEq/L, pudiendo dividirse en leve (entre 130 y 134 mEq/L), moderada (entre 125 y 129 mEq/L) y grave (por debajo de 125 mEq/L).
  - o Filtrado glomerular estimado por el laboratorio (incluido únicamente en el caso de LEV)
- Politerapia con otros FAC: Tratamiento concomitante con otros FAC del paciente en el momento de la determinación de los niveles de LEV o ESL.

Para analizar diferencias en la relación concentración sérica de fármaco/dosis diaria dependientes de la politerapia, se establecieron los siguientes grupos experimentales:

Grupo A: Pacientes en monoterapia con el fármaco en estudio o en politerapia con FAC sin metabolismo hepático conocido (LEV, LTG, lacosamida, brivaracetam, gabapentina, clonazepam, diazepam, zonisamida, topiramato a dosis menor de 200 mg/d, perampanel a dosis menor de 8 mg/d).

Grupo B: Pacientes en politerapia con el fármaco en estudio y otro FAC considerado inductor enzimático leve (ESL, OXC, topiramato a dosis mayor de 200 mg/día, perampanel a dosis mayor de 8 mg/día).

Grupo C: Pacientes en politerapia con el fármaco en estudio y otro FAE considerado inductor enzimático potente (CBZ, PHT, PB, PRM, ETX).

Grupo D: Pacientes en politerapia con el fármaco en estudio y otro FAE que sea inhibidor enzimático (VPA).

Si los pacientes estaban en tratamiento con un inductor enzimático potente y uno leve, o un inductor enzimático potente y un inhibidor, se incluyeron en el grupo de los inductores potentes. Si tomaban un inductor leve y un inhibidor, se incluyeron en el grupo de los inhibidores.

Se analizaron también por separado los pacientes en monoterapia, y en el caso del estudio de LEV, a los pacientes en tratamiento con CBZ por el ser el FAC inductor enzimático más utilizado en la práctica clínica habitual.

#### **4.6 Tamaño muestra.**

Se han incluido todos los pacientes atendidos en la Unidad de Epilepsia refractaria que cumplen los criterios de inclusión en el estudio. En el caso del estudio de la variabilidad farmacocinética de levetiracetam es de 151 pacientes y en el de acetato de eslicarbazepina de 68 pacientes. No se ha realizado cálculo el tamaño muestral, dado que a priori se desconoce cuál es la variabilidad farmacocinética de los fármacos.

#### **4.7 Método de cuantificación de los niveles de los fármacos en estudio.**

La determinación cuantitativa de los niveles séricos de levetiracetam y de licarbazepina se ha realizado mediante High-performance chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Se ha utilizado un espectrómetro triple cuádrupolo 8050 de Shimadzu equipado con un automuestreador, desgasificador, bomba y compartimento termostatzado para columna, y un método validado por Chromsystems (MassTox® TDM Series A).

Las muestras de sangre para la obtención de suero de los pacientes se recogieron en un tubo sin aditivos y sin gel separador, para evitar interferencias, así como la posible absorción del fármaco, se sometieron previamente a una precipitación de proteínas a fin de obtener extractos limpios para la posterior cuantificación de los niveles de fármaco. Los compuestos separados mediante HPLC, ionizados a la entrada del espectrómetro mediante ionización positiva de electrospray (ESI+), se analizaron utilizando el método multiple reaction monitoring.

El rango de niveles plasmáticos establecido como efectivo por nuestro laboratorio es de entre de 10 y 36 mg/L para levetiracetam, y de entre 10 y 35 mg/L para licarbazepina. El servicio de laboratorio de análisis clínico del Hospital Universitario de la Princesa dispone de esta tecnología validada y realiza de forma habitual la determinación de niveles de FAC.

#### 4.8 Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas (concentración serológica y dosis de fármacos, ratio concentración/dosis, edad) se presentan con datos descriptivos de tendencia central y dispersión (media, rango y desviación estándar (DE) en variables con distribución normal y mediana, rango y rango intercuartílico (RIC) en variables con distribución no normal).

Las variables categóricas fueron analizadas mediante frecuencias y porcentajes y se estudió la relación entre ellas mediante tablas cruzadas.

Se comprobó la normalidad de las distribuciones de los niveles plasmáticos, dosis y de la ratio concentración plasmática/dosis mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para valorar la existencia de diferencias entre variables independientes, en caso de variables con distribución normal, se utilizaron correlaciones simples (Correlación de Pearson, presentado los datos con el coeficiente de correlación  $r$ ). En variables con distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica de Spearman (coeficiente de correlación  $\rho$ ).

Para estudiar en qué grupo se encuentra la diferencia se utilizó la prueba post hoc de Bonferroni que analiza si existen diferencias o no cada par de grupos.

Para estudiar si existen diferencias entre muestras independientes de distribución no normal utilizamos la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, que compara las medianas de los diferentes grupos (expresión con medianas y RIC), en caso de que hubiera diferencias significativas utilizamos la prueba post hoc de Dunn-Bonferroni para estudiar los grupos de forma pareada.

La variabilidad farmacocinética se expresó con el coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis (ratio entre su DE y su media), al igual que hacen otros autores (206) ya que esta medida muestra la magnitud de la dispersión en relación con la media, y permite hacer comparaciones entre unos y otros fármacos.

El nivel de significación estadística se estableció en  $p \leq 0.05$  y para los análisis se utilizó el programa SPSS 15.0.

#### **4.9 Encuesta a médicos prescriptores de Levetiracetam y Acetato de eslicarbazepina sobre sus opiniones en relación con la farmacocinética de estos fármacos.**

Como complemento a los estudios sobre la variabilidad farmacocinética de LEV y ESL, y a la revisión bibliográfica realizada, que muestran una variabilidad farmacocinética mayor de la inicialmente descrita en la literatura procedente de los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación de los FAC, hemos realizado una encuesta online entre médicos prescriptores de estos fármacos sobre sus opiniones en relación con la farmacocinética de los fármacos estudiados.

Todos los médicos participantes recibieron una invitación personal online a participar en una encuesta anónima de Google online y dieron su consentimiento a esta participación. Todos ellos prescriben FAC en su práctica clínica habitual.

Se trata de una encuesta auto diseñada basada en la revisión bibliográfica y en los resultados de nuestros estudios que consta de 5 preguntas con entre 2 y 5 respuestas posibles a elegir, con las siguientes preguntas (la respuesta correcta se marca en negrita):

La primera pregunta está diseñada para saber cuál es la opinión de los médicos prescriptores sobre la influencia de CBZ sobre los niveles de LEV en pacientes adultos.

1. Cuánto cree que se modifican los niveles de Levetiracetam en adultos cuando se administra en asociación con carbamazepina (comparado a los niveles levetiracetam a la misma dosis si se administra en monoterapia) (elegir una).
  - a. 0 % al 10%
  - b. 11% al 20%
  - c. 201% al 30%
  - d. 31% a 40%
  - e. **Más del 40%**

La segunda pregunta trata del porcentaje de pacientes en tratamiento con LEV en las dosis recomendadas por el fabricante (entre 1000 y 3000 mg al día) que los clínicos creen que tienen niveles de LEV fuera del rango terapéutico.

2. En una muestra de pacientes adultos con epilepsia sin otras comorbilidades, en tratamiento con levetiracetam entre 1000 y 3000 mg al día ¿qué porcentaje de paciente esperaría que tuvieran unos niveles de levetiracetam fuera del rango de niveles recomendado como terapéuticos por el laboratorio? (elijan una).

- a. 0 % al 10%
- b. 11% al 20%
- c. 201% al 30%
- d. 31% a 40%
- e. **Más del 40%**

La tercera pregunta explora la opinión de los clínicos sobre la influencia de CBZ, otros FAC y la edad sobre los niveles de LEV.

3. En una muestra de pacientes adultos con epilepsia sin otras comorbilidades, en tratamiento con levetiracetam 1000 mg al día ¿Cuándo esperaría encontrar unos niveles de levetiracetam más altos? (elegir una).

- a. En los pacientes en tratamiento concomitante con Lacosamida
- b. En los pacientes en tratamiento concomitante con Carbamazepina.
- c. En los pacientes en tratamiento concomitante con Fármacos inductores enzimáticos.
- d. **En los pacientes mayores de 65 años**
- e. En todos los pacientes los niveles serían similares.

En la cuarta pregunta se explora la opinión de los clínicos sobre cuando es útil determinar niveles de los nuevos FAC

4. En qué situaciones cree que la monitorización de niveles séricos de levetiracetam podría ayudarle a mejorar el tratamiento de sus pacientes con epilepsia (puede elegir varias respuestas como ciertas)

- a. En ningún caso ya que la farmacocinética de levetiracetam es lineal.
- b. **En los pacientes con epilepsia refractaria.**
- c. **En los pacientes en politerapia con antiepilépticos inductores enzimáticos.**
- d. **En pacientes ancianos, embarazadas y niños.**
- e. **Cuando haya dudas sobre la adherencia al tratamiento.**

En la última pregunta se de a elegir de forma abierta cuál de los dos fármacos estudiados (LEV o ESL) cree el clínico que tiene una mayor variabilidad.

5. Cuál de estos dos fármacos pensaría usted que tiene una mayor variabilidad en los niveles para pacientes que toman una misma dosis (elegir una).

- a. **Levetiracetam**
- b. Acetato de eslicarbazepina

## **V- RESULTADOS**

## **5.1 RESULTADOS I: Variabilidad farmacocinética del levetiracetam en práctica clínica real.**

### **5.1.1 Características demográficas de los pacientes tratados con levetiracetam.**

Se identificaron en las listas del laboratorio un total de 151 pacientes en seguimiento en la Unidad de epilepsia refractaria del Hospital Universitario de la Princesa a los que se realizó determinación de niveles séricos de LEV entre los años 2016 y 2018. Uno de los pacientes tenía niveles de 0 en todos los fármacos estudiados y admitió no tomar la medicación, por lo que no fue incluido en el análisis. Por ello, se analizaron 150 pacientes.

La edad de los pacientes siguió una distribución normal (confirmado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,05$ ). La edad media fue de  $46,2 \pm 17,6$  años (media  $\pm$ DE) con un rango de 18 a 86 años. El 56% de los pacientes eran mujeres. Cincuenta y tres pacientes (35,3%) habían permanecido libres de crisis durante el año anterior.

Los pacientes estaban en tratamiento con LEV en combinación con otros 20 fármacos anticrisis. Treinta y seis pacientes (24,0%) recibían monoterapia, 53 (35,3%) biterapia, 44 (29,3%) triterapia, 14 (9,3%) cuatro fármacos anticrisis, 2 (1,34%) recibían 5 y otro paciente (0,67%) estaba en tratamiento con 6 fármacos anticrisis. El número medio de fármacos que recibían los pacientes era de 2,3.

Los datos clínicos de los pacientes están resumidos en la tabla 5a y las combinaciones de fármacos en la tabla 5b.

**Tabla 5 a.** Características demográficas de los pacientes en tratamiento con levetiracetam (edad, sexo, libertad de crisis).

Levetiracetam combinado con							
	Grupo a n74		Grupo b	Grupo c		Grupo d	Total
	Monoterapia n 36	+ No inductores n 38	+ Inductores leves n 31	+ Inductores potentes CBZ n 19	+ Inductores potentes otros n 13	+ Inhibidores (VPA) n=13	n 150
<b>Edad</b> (media±DE) [Rango] (años)	43.2 ±19.0 [24-70]	47.4 ±17.4 [20-83]	45.8 ±16.9 [19-82]	51.0 ±14.5 [22-70]	54.23 ±16.5 [18-78]	36.9 ±15.0 [18-61]	46.2 ±17.6 [18-86]
<b>Mujeres</b> (%) (n)	63.9% (23)	60.5% (23)	51.3 % (13)	57.9.% (11)	53.8% (7)	53.8% (7)	56.0% (84)
<b>Libertad de crisis 1 año (%)</b> (n)	66.7% (24)	31.6% (12)	16.1% (5)	47.4% (9)	15.4% (2)	7.7% (1)	35.3% (53)

**Tabla 5 b.** Combinaciones de fármacos utilizadas por los pacientes en tratamiento con levetiracetam.

Levetiracetam combinado con							
	Grupo a n74		Grupo b	Grupo c		Grupo d	Total
	Monoterapia n 36	+ No inductores n 38	+ Inductores leves n 31	+ Inductores potentes CBZ n 19	+ Inductores potentes otros n 13	+ Inhibidores (VPA) n=13	n 150
<b>Edad</b> (media±DE) [Rango] (años)	43.2 ±19.0 [24-70]	47.4 ±17.4 [20-83]	45.8 ±16.9 [19-82]	51.0 ±14.5 [22-70]	54.23 ±16.5 [18-78]	36.9 ±15.0 [18-61]	46.2 ±17.6 [18-86]
<b>Mujeres (%)</b> (n)	63.9% (23)	60.5% (23)	51.3 % (13)	57.9.% (11)	53.8% (7)	53.8% (7)	56.0% (84)
<b>Libertad de crisis 1 año</b> (%) (n)	66.7% (24)	31.6% (12)	16.1% (5)	47.4% (9)	15.4% (2)	7.7% (1)	35.3% (53)
Politerapia con otros FAC							
<b>Monoterapia</b> (n 36) (24.0%)	n=36						
<b>Biterapia</b> (n 53) (35.3%)		n=26 LTG 10 LCS 10 PRM<8mg ZNS PGB GBP CZP TPM<200mg	n=10 ESL 7 OXC 2 TPM>200mg	n=7 CBZ 7	n=7 PHT 4 PB 2 ETH 1	n=3 VPA 3	
<b>Triterapia</b> (n 44) (29.3%)		n=11 LCS +LTG (3) LCS (5) + PRM<8 mg (2) GBP CLB CZP LTG + CZP (2) ZNS +CLB	n=14 ESL (5) + ZNS PRM LTG BRV CZP OXC (4) + LTG LCS GBP CLB TPM >200mg (4) LTG LCS PGB CLB PRM>8mg + LTG	n=10 CBZ (10) + LCS (2) PRM TPM PGB CLB VGB VPA (3)	n=2 PHT+LTG PB+LCS	n= 7 LCS (2) LTG ESL PRM<8mg RFM STR CBZ (3) included in group c	
<b>4 FAC</b> (n 14) (9.3%)			n=7 ESL (3) + LTG+LCM (2) PRM+TPM  OXC (3) + LTG+PRM LCS+PGB PER+TPM  TPM>200+ LTG+PGB	n=2 CBZ (2) + LTG+CLB LTG+GBP	n=3 PHT+PB+GBP PB+LTG+ZNS  ETH+ZNS+CZP	n=2 VPA + LCS+LTG LCS+CLB	
<b>5 ASM</b> (n 2) (1.34%)		n=1 LTG+ZNS+CZP+DZP				n=1 LCS+CLB+DZP	
<b>6 ASM</b> (n 1) (0.67%)					n=1 PHT+ESL+ LCS+ZNS+ DZP		

CBZ: Carbamazepine; CLB: Clobazam; CZP: Clonazepam; DZP: Diazepam; ESL: Eslicarbazepine; ETH: Etosuximide; GBP: Gabapentine; LCS: Lacosamide; LTG: Lamotrigine; OXC: oxcarbamazepine; PB: Phenobarbital; PRM: Perampnel; PGB: Pregabalin; PHT: Phentoin; RFM: Rufinamide; STR: Stiripentol; TPM: Topiramate; VGB: Vigabatrine; VPA: Valproic acid; ZNS: Zonisamide

### 5.1.2 Variabilidad farmacocinética de levetiracetam.

La dosis de LEV, la concentración sérica y la ratio C/D no siguieron distribuciones normales según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ).

La mediana de la dosis de levetiracetam fue de  $2000 \pm 1500$  mg/día (mediana  $\pm$  RIC) con un rango en dosis entre 500 y 4000 mg/día. La mediana de la concentración de Levetiracetam fue de  $17,75 \pm 15,22$  mg/L (mediana  $\pm$  RIC), con un rango de rango 0,5 a 72,70 mg/L (Tabla 6).

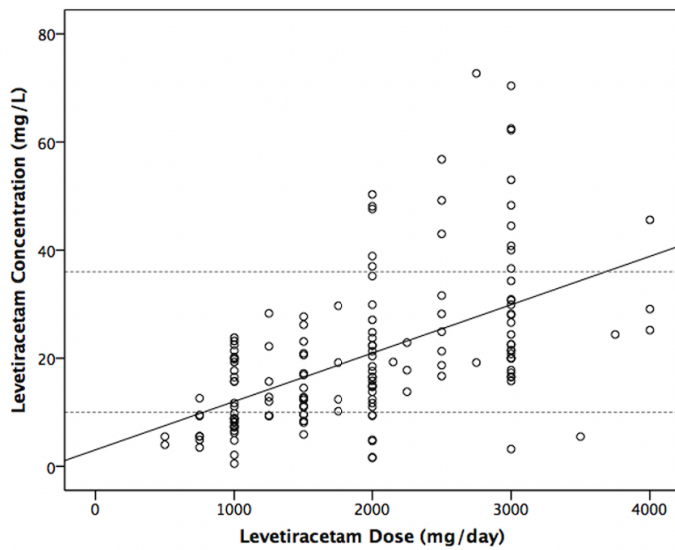
Para comparar los valores séricos de LEV de todos nuestros pacientes corregimos la variabilidad de la concentración sérica debida a la dosis utilizada calculando la ratio C/D dividiendo la concentración sérica en mg/L entre la dosis diaria en mg/día.

**Tabla 6.** Pacientes en tratamiento con levetiracetam en los diferentes grupos de politerapia. Dosis diaria de levetiracetam (mg/día), Concentración (niveles de LEV) en suero (mg/L), y ratio Concentración/Dosis de levetiracetam, en relación con los grupos de politerapia

	Levetiracetam asociado a						Total (n 150)
	Monoterapia (n=36) Incluido en grupo a	Monoterapia Y FAC no inductores (n=74) grupo a	+ Inductores leves (n=31) gro b	+ CBZ (n=19) Incluido en grupo c	+ Inductores potentes (n=32) grupo c	+ Inhibidores (VPA) (n=13) grupo d	
LEV dosis							
Mediana	1500*	1500	2000	2000	2000	2000	2000
RIC (mg/día)	$\pm 1000$	$\pm 1000$	$\pm 1500$	$\pm 1500$	$\pm 1500$	$\pm 1500$	$\pm 1500$
LEV concentración							
mediana	18.80	19.10	20.00	12.80*	15.25	20.00	17.75
RIC	$\pm 14.0$	$\pm 14.67$	$\pm 17.00$	$\pm 10.70$	$\pm 17.93$	$\pm 18.40$	$\pm 15.22$
media (mg/L)	18.80	20.59	22.2	14.8	18.7	16.8	20.44
LEV C/D ratio							
mediana	0.0128	0.0106	0.0075	0.0064**	0.0075*	0.0079	0.0089
RIC	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$	$\pm 0.00$	$\pm 0.00$	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$
media	0.0126	0.0123	0.0099	0.0068	0.0086	0.0094	0.0108

\* $p < 0.05$  y \*\* $p < 0.01$  muestran diferencias significativas comparados con los demás grupos. |

En la figura 3 presentamos de forma gráfica la concentración de Levetiracetam (niveles en suero en mg/L) de cada uno de nuestros pacientes, frente a la dosis diaria de Levetiracetam que recibieron (mg/día).



**Figura 3.** Correlación lineal entre los niveles de levetiracetam en suero (mg/L) y dosis diaria de LEV (mg/día). Coeficiente de correlación de Pearson  $\rho=0,559$ ,  $p<0,01$ . La dispersión de los puntos de la gráfica concentración/dosis refleja la variabilidad farmacocinética de LEV. Coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis (Variabilidad farmacocinética de LEV) del 53,6%

La dispersión de estos datos representa de forma visual la variabilidad farmacocinética de Levetiracetam en nuestra serie.

Como se describe en la metodología, la variabilidad farmacológica de LEV se expresa como el coeficiente de variación de la ratio C/D (cociente entre su DE y su media) con un resultado de 53,6%.

Existe una correlación significativa entre la dosis diaria y la concentración de LEV ( $\rho=0,559$ ,  $p<0,01$ ) (Figura 3).

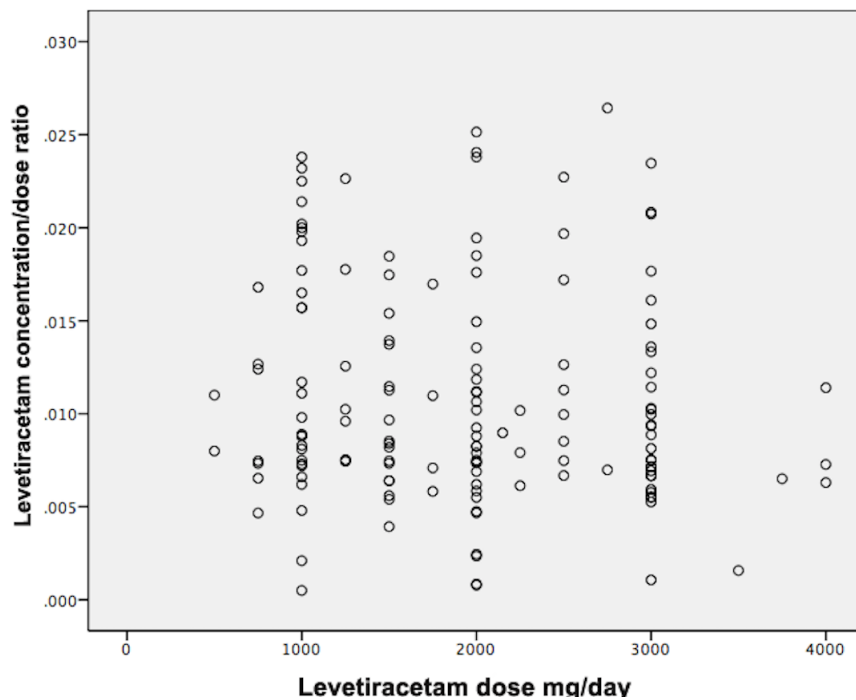
Para cuantificar el efecto de la politerapia sobre la variabilidad farmacocinética calculamos este dato por separado en los pacientes en monoterapia (n=36) y en politerapia (n=114). Para el grupo en monoterapia la variabilidad farmacocinética de levetiracetam bajó al 47.3% (media  $\pm$  DE de la ratio concentración/dosis de  $0,0123 \pm 0,00582$ ) comparado con la muestra completa de 150 pacientes, y para el grupo de politerapia subió hasta 54.0 % (media  $\pm$  DE de la ratio concentración/dosis de  $0,0103 \pm 0,00556$ ).

Un estudio sobre la variabilidad farmacocinética de levetiracetam (175) expresa la variabilidad farmacocinética de un fármaco en términos de la relación entre los valores máximo y mínimo del rango de la ratio concentración /dosis, en nuestro estudio, el rango de la ratio concentración dosis estuvo entre 0,0079 y 0,025, la relación entre estos dos valores es de 31,8 veces (el valor superior del rango (0,025), es 31,8 veces mayor que el mínimo (0,0079)), o lo que es lo mismo la variabilidad farmacocinética de levetiracetam en nuestro estudio es de 31,8 "fold".

De los 150 pacientes estudiados 73 (48,7%) presentaban niveles fuera del rango de dosis recomendado (10 a 36 mg/L). En 37 casos los niveles eran menores de 10 mg/L (rango de dosis de estos pacientes entre 750 y 3000 mg/día) y 36 pacientes tenían valores por encima de 36 mg/L (rango de dosis de estos pacientes entre 2000 y 4000 mg/día).

Trece pacientes recibían dosis de LEV fuera del rango recomendado por la ficha técnica del fármaco (entre 1000 y 3000 mg/d), de ellos 9 pacientes recibían dosis menores de 1000 mg (8 de estos pacientes tenían niveles de LEV menores de 10 mg/L, los otros 28 pacientes con niveles por debajo el rango recomendado (menores de 10 mg/L) recibían dosis dentro del rango recomendado (1000-3000 mg/día). En el grupo de 4 pacientes con dosis mayores de 4000 mg/día, solo un paciente presentaba niveles de LEV por encima de 36 mg/L.

No se encontró correlación entre la C/D ratio de LEV y la dosis diaria ( $\rho = -0,105$ ;  $p = 0,203$ ) (Figura 4), lo que indica que LEV no induce su propio metabolismo.



**Figura 4.** Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de levetiracetam y la dosis diaria (mg/día). Coeficiente de correlación de Pearson  $r = -0,223$ ,  $p = 0,203$  no significativo. levetiracetam no induce su propio metabolismo.

### 5.1.3 Influencia del sexo, la edad y la función renal en la variabilidad farmacocinética del levetiracetam.

Para estudiar el efecto del sexo sobre la variabilidad farmacocinética de levetiracetam se analizaron por separado el grupo de las mujeres ( $n=84$ ) y el de los hombres ( $n=66$ ). En cada uno de los grupos se estudiaron la dosis de LEV, los niveles séricos y la ratio C/D y se compararon. No se encontró diferencia significativa entre las dosis utilizadas, las concentraciones séricas ni la ratio C/D en función del sexo ( $p < 0,05$ ).

Para estudiar el efecto de la edad sobre la variabilidad farmacocinética de LEV se analizaron de forma separada los pacientes menores de 65 años ( $n=125$ ) y los

mayores de esta edad (n=25) las dosis de LEV, las concentraciones de LEV (niveles séricos) y la ratio C/D, y se compararon (Tabla 7).

Existe una diferencia significativa entre la ratio C/D de los pacientes mayores y menores de 65 años ( $p < 0,05$ ). La C/D ratio de Levetiracetam aumentó en un 18.1% en el grupo de los mayores de 65 años.

No encontramos diferencias significativas entre las dosis utilizadas ni las concentraciones séricas entre los dos grupos ( $p < 0,05$ ).

A pesar de no ser una diferencia significativa, observamos que la dosis diaria media de levetiracetam utilizada en los pacientes ancianos fue un 20,44% menor que la utilizadas en los jóvenes, a pesar de lo cual la media de los niveles séricos de levetiracetam fue ligeramente mayor en los pacientes ancianos (diferencia no significativa;  $p = 0,773$ ).

**Tabla 7.** Dosis diaria de levetiracetam, concentraciones de levetiracetam (niveles séricos) y ratio C/D, en menores de 65 años frente a mayores de 65 años. Existe una diferencia significativa en la ratio C/D entre los dos grupos  $p < 0,05$ .

	Menores de 65 años (125 pacientes; 83.3%).	65 años o mayores (25 pacientes; 16.7%),
Dosis diaria de Levetiracetam (mg/día) mediana $\pm$ RIC	2000 $\pm$ 1750	1500 $\pm$ 1000
Concentración de Levetiracetam (mg/L) mediana $\pm$ RIC	18.5 $\pm$ 15.85	16.5 $\pm$ 14.3 mg/L
Ratio C/D mediana $\pm$ RIC*	0.0085 $\pm$ 0.1 *	0.0113 $\pm$ 0.1*

\*Diferencia significativa  $p < 0.05$ .

No hay diferencia significativa en las dosis utilizadas ni en la concentración sérica de LEV en relación con la edad ( $p < 0,05$ ).

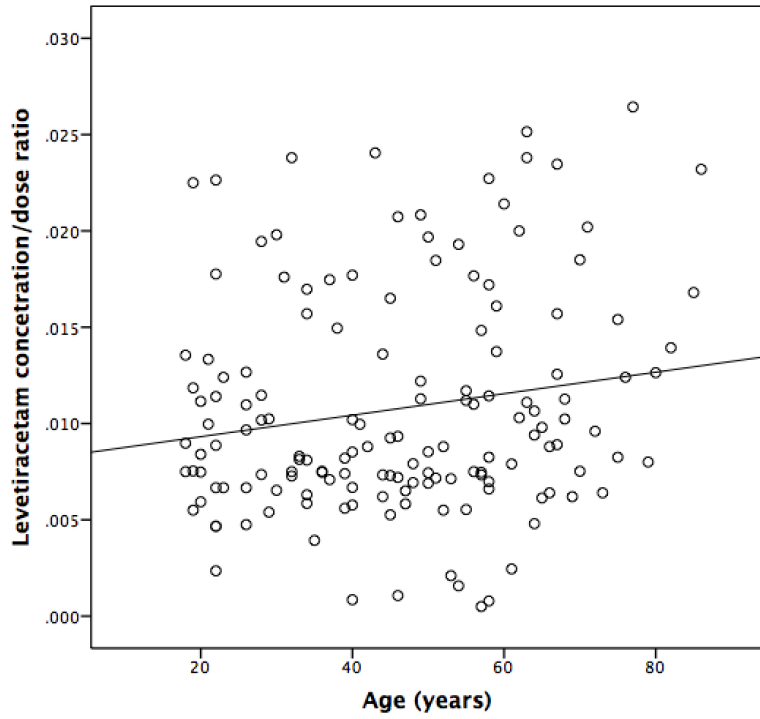
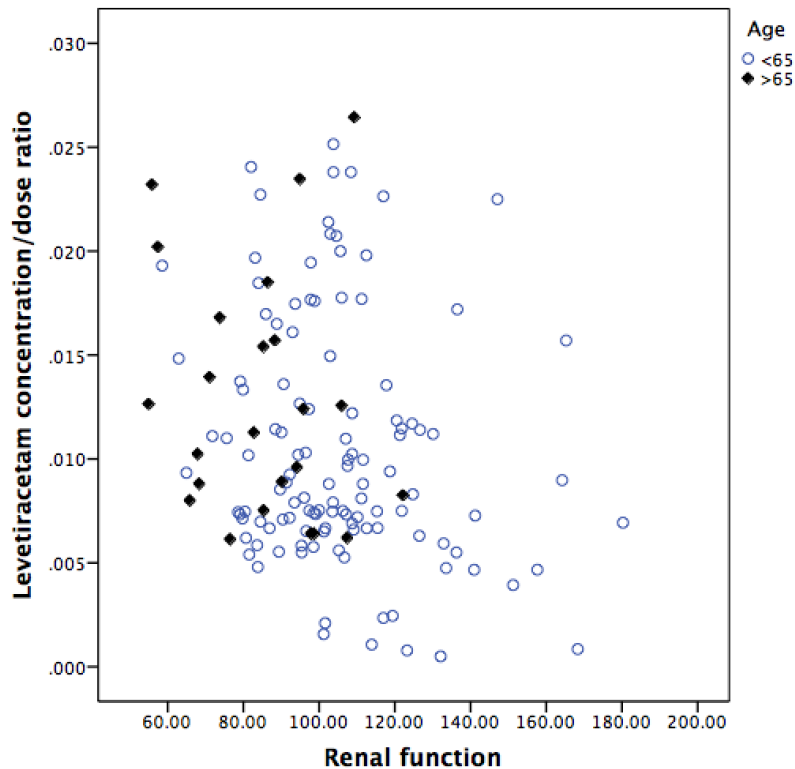


Figura 5. Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de LEV y la edad (años). Coeficiente de correlación de Pearson  $\rho=0,170$ ;  $p<0,05$ .



**Figura 6.** Correlación entre la ratio Concentración/Dosis de LEV y la función renal (mL/min). (♦ mayores de 65 años). Coeficiente de correlación de Pearson  $\rho = -0,223$ ;  $p < 0,01$ . La edad y una menor función renal son factores dependientes ( $\rho = -0,453$ ,  $p < 0,00$ ).

#### 5.1.4 Influencia del tratamiento concomitante con otros fármacos anticrisis en la variabilidad farmacocinética de levetiracetam.

Para estudiar la influencia de la edad y de la función renal en la variabilidad farmacocinética de LEV, se buscaron correlaciones entre estas variables y las dosis, las concentraciones y la ratio C/D de LEV. Existe una correlación entre la edad y la ratio C/D ( $\rho = 0,170$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 5) y entre la edad y la función renal ( $\rho = -0,223$ ,  $p < 0,01$ ). La edad y la función renal son variables dependientes ( $\rho = -0,453$ ,

**Comentado [ALG1]:** Tabla del SPSS 6 nov del p 0.038

**Comentado [ALG2]:** Tabla del SPSS 6 nov del p 0.008

$p < 0,00$ ). (Figura 6). Para estudiar la influencia del tratamiento concomitante con otros FAC sobre la concentración de LEV los pacientes fueron clasificados en 4 grupos dependiendo de que tipo de medicación concomitante que tomaran: el grupo a) 74 (49,3%) pacientes en monoterapia o en politerapia con FAC que no afectan al metabolismo hepático; el grupo b) 31 (20,7%) pacientes en politerapia con levetiracetam y FAC considerados inductores enzimáticos leves; el grupo c) 32 pacientes (21,3%) en politerapia con levetiracetam y FAC considerados potentes inductores enzimáticos (de ellos 19 pacientes en tratamiento con CBZ); el grupo d) 13 (8,7%) pacientes en politerapia con LEV y fármacos inhibidores enzimáticos (VPA) (Tabla 5).

Para analizar el efecto de los diferentes grupos de tratamiento en la variabilidad farmacocinética de LEV, analizamos de forma separada y comparamos la ratio C/D de cada grupo de tratamiento (Tabla 6). No hay diferencia en la ratio C/D de LEV entre los grupos que toman monoterapia y tratamientos no inductores, inductores leves o inhibidores del metabolismo (grupos a, b y d).

Los pacientes en tratamiento con politerapia con fármacos inductores enzimáticos potentes (grupo c, 32 pacientes) presentaron una ratio LEV C/D significativamente menor que la del resto de los grupos de tratamiento ( $p < 0,05$ ). Cuando se usaron junto a fármacos inductores enzimáticos potentes, la ratio C/D media (0,0086) disminuía un 30,1%, comparado con el grupo de pacientes en tratamiento con monoterapia o fármacos no inductores enzimáticos (grupo a, ratio C/D medio 0,0123).

Los pacientes en tratamiento con CBZ (19 pacientes incluidos en el grupo c) tuvieron una mediana de ratio LEV C/D de 0,0064, significativamente menor que la del resto de los grupos ( $p < 0,01$ ), incluyendo si se compara con el grupo completo de pacientes en tratamiento con fármacos inductores enzimáticos potentes. En los pacientes en tratamiento con CBZ, la media de la ratio C/D de LEV de estos pacientes (0,0068) es un 46,3% más bajo que el del grupo de pacientes en tratamiento con monoterapia o politerapia con fármacos no inductores enzimáticos (grupo a, media de la ratio LEV C/D de 0,0123).

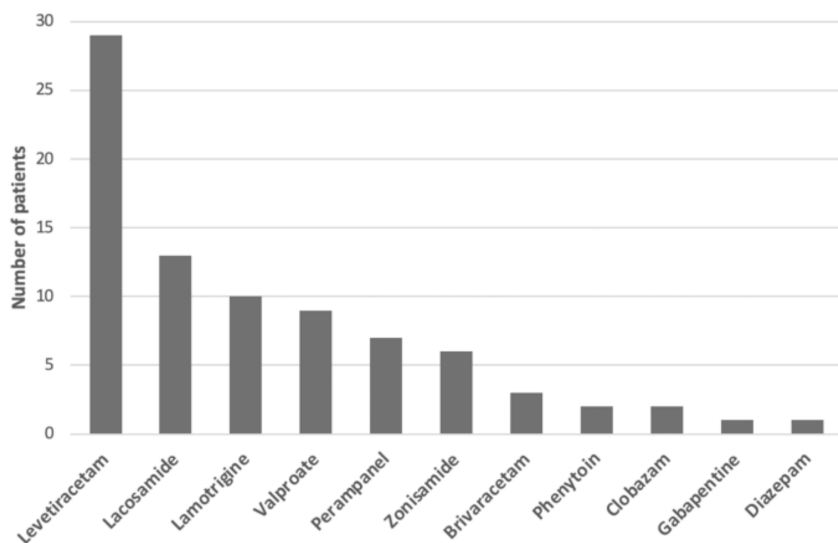
Los pacientes en tratamiento con politerapias incluyendo AV (inhibidor enzimático) tuvieron una mediana de ratio C/D de 0,0079. El grupo de 3 pacientes en tratamiento con biterapia con AV y LEV tenía una media de la ratio C/D de 0,0127 (levemente mayor que la del resto de los pacientes).

Los pacientes en monoterapia con LEV, incluidos en el grupo a ( $n=36$ ; 24,0%) recibían dosis más bajas que los pacientes que recibían politerapia ( $p < 0,05$ ) con una mediana de  $1500 \pm 1000$  mg/día (mediana  $\pm$  RIC).

## 2. RESULTADOS II: Variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en práctica clínica real.

### 5.2.1 Características demográficas de los pacientes en tratamiento con ESL.

La muestra consta de 64 pacientes de la unidad de epilepsia refractaria en tratamiento con ESL a quienes se determinaron niveles séricos de licarbazepina. Un paciente que presentaba niveles de licarbazepina y de otros FAC de 0 mg/L reconoció que no tomaba la medicación, se consideró una determinación no válida y no se incluyó en el análisis, por lo que solo se analizaron 63 pacientes. La edad media fue de 52,0 años (rango 20-78 años), 27 mujeres (42,9%). 12 pacientes (19,0%) estaban en monoterapia con ESL, 25 (39,7%) en biterapia, 21 (33,3%) con 3 fármacos y 5 (8%) con cuatro. ESL se combinó con 11 FAC diferentes (Figura 7).



**Figura 7.** Combinaciones de tratamiento anticrisis con Acetato de Eslicarbazepina.

La mayoría de las politerapias (40 pacientes; 78,4%) consistían en la asociación de ESL y fármacos no inductores ni inhibidores metabólicos. La asociación con FAE inhibidores enzimáticos se dio en 9 pacientes (17,7%) y con FAC inductores en 2 (3,9 %) (Tabla 8).

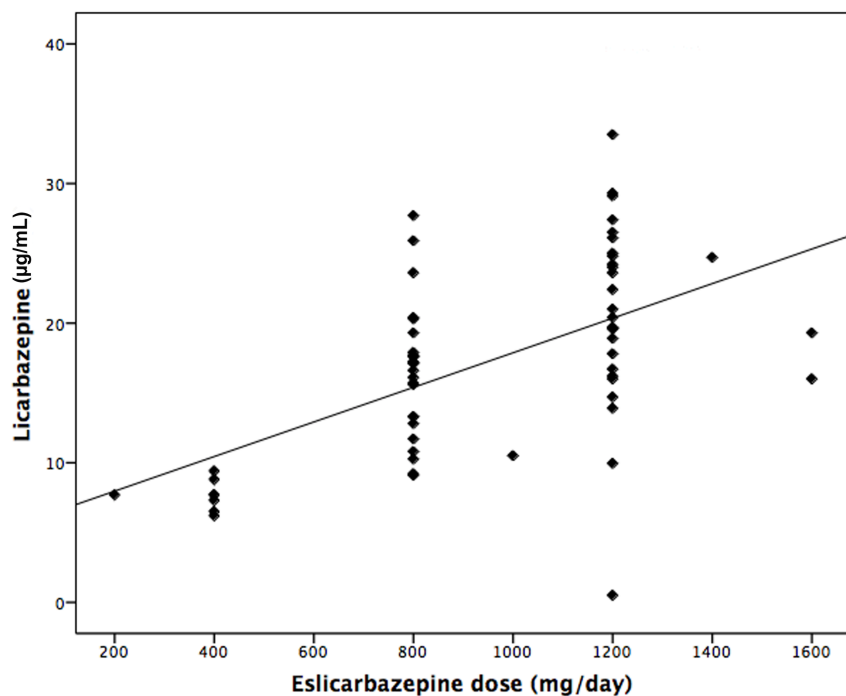
	<b>Acetato de Eslicarbazepina dosis (mg/día)</b>				<b>Total</b> (n= 63)
	<b>400</b> (n=7)	<b>800</b> (n=25)	<b>1200</b> (n=26)	<b>Otra</b> (n=5)	
Edad (mediana)	55,9	55,8	48,54	43,75	52,0
[Rango] (años)	[24-70]	[22-78]	[20-77]	[34-60]	[20-78]
Mujer (%)	42,3%	40,0%	50,0%	20,0%	42,9%
(N)	(3)	(10)	(13)	(1)	(27)
<b>Reacciones adversas:</b>					
<u>Hiponatremia</u>					
Na<135mEq %	0	36,0%	23,1%	0	23,8%
(n)		(9)	(6)		(15)
Na<130 mEq %	0	4,0 %	0	0	1,6%
(n)		(1)			(1)
Estreñimiento %	14,3%	0	0	0	1,6%
(n)	(1)				(1)
Inestabilidad%	14,3%	0	0	0	1,6%
(n)	(1)				(1)
<u>Hipercolesterolemia</u>					
Total					
colecsterol >200 mg/dl %	28,6%	36,0%	4,6%	20%	33,3%
(n)	(2)	(9)	(9)	(1)	(21)
Total					
colecsterol >240 mg/dL %	0	4,0%	15,4%	0	7,9%
(n)		(1)	(4)		(5)

**Tabla 8.** Datos demográficos y efectos adversos de los pacientes en tratamiento con Acetato de Eslicarbazepina, en función de las dosis diarias.

### 5.2.2 Variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina.

La dosis media diaria de ESL fue de 949,2 mg/día, la dosis mediana de 800 mg/día, rango de dosis 200-1600 mg/día, el 80,9 % de los pacientes recibían dosis de 800 o 1200 mg/día. La concentración sérica de licarbazepina siguió una distribución normal y su media fue de 17,25 mg/L, rango 0,5-33,5 mg/L. La media de los niveles de licarbazepina de los pacientes del grupo de dosis de 400 mg, 800 mg y 1200 mg fue de 7,66 mg/L, 16,56 mg/L y 20,80 mg/L, respectivamente. Encontramos una diferencia significativa entre las medias de los niveles séricos de licarbazepina de los 3 grupos de dosis analizados  $p < 0,05$ . Cinco pacientes tomaban dosis no

habituales de ESL, 200 mg (n=1), 1000 mg (n=1), 1400 mg (n=1) y 1600 mg (n=2). Sus niveles séricos de licarbazepina fueron 7,7 mg/L (por debajo del límite inferior del rango establecido como terapéutico); 10,5 mg/L; 24,7 mg/L; 19,3 mg/L y 16,0 mg/L, respectivamente. Analizando al grupo completo de pacientes, existe una correlación lineal significativa entre las dosis y las concentraciones séricas de licarbazepina ( $r=0,559$ ,  $p<0,05$ ), (Figura 8).



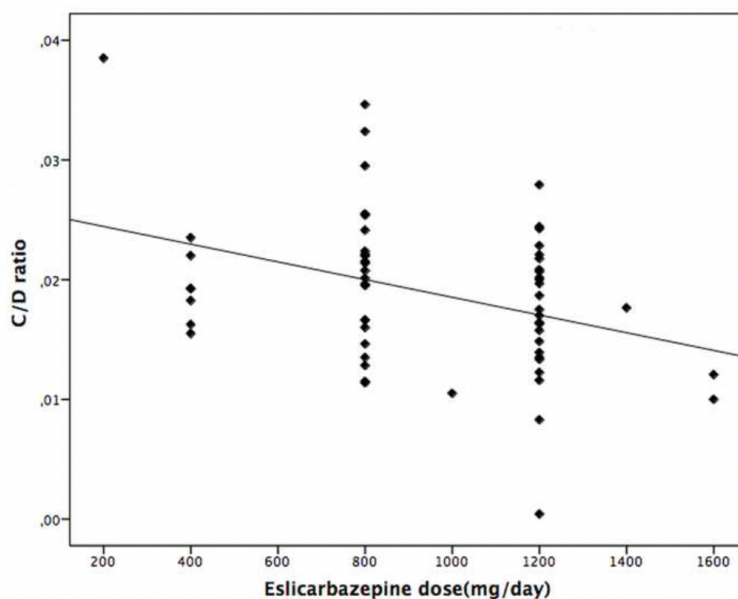
**Figura 8.** Correlación entre Concentración de licarbazepina (niveles en suero) y dosis diaria de Acetato de Eslicarbazepina (mg/día). Coeficiente de correlación de Pearson  $\rho=0,559$ ;  $p<0,01$ . Existe una correlación lineal entre las dosis diarias de acetato de eslicarbazepina y las concentraciones séricas.

La variabilidad farmacocinética, expresada como el coeficiente de variación de la ratio C/D (ratio entre su DE y su media) fue del 33,2%.

Un estudio sobre la variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina (241) expresa la variabilidad farmacocinética de un fármaco en términos de la relación entre el valor máximo y el valor mínimo de la ratio Concentración/Dosis, conocido como el "x fold". El "x fold" es el número por el que es necesario multiplicar el menor valor del rango de la ratio C/D, para alcanzar al de mayor valor. En nuestro estudio el valor menor de C/D ratio fue de 0,0054 y el mayor de 0,0685. La ratio de estos tres valores, que es una forma de expresar la variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es de 12,7" fold" (el valor máximo es 12,7 veces mayor que el valor mínimo).

Eliminado:

Se encontró una disminución en la ratio concentración/dosis en los pacientes que recibían dosis mayores de ESL ( $r=-0,364$   $p<0,05$ ), (Figura 9). Existe correlación lineal lo que demuestra que hay autoinducción del metabolismo de acetato de eslicarbazepina.

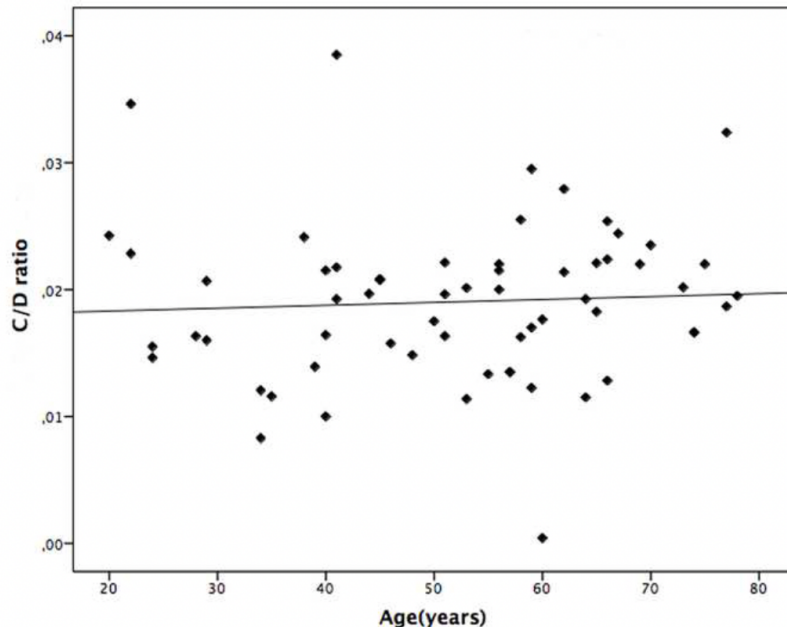


**Figura 9.** Correlación en la ratio Concentración/Dosis de licarbazepina y la dosis diaria de acetato de eslicarbazepina (mg/d). Coeficiente de correlación de Pearson  $\rho = -0.346$ ;  $p < 0,05$ .

No encontramos ninguna diferencia en las dosis utilizadas, los niveles de licarbazepina ni la ratio concentración/dosis en relación con el sexo de los pacientes ni su función renal (aclaramiento de creatinina)  $p < 0,05$ .

### **5.2.3 Influencia de la edad y la dosis administrada de acetato de eslicarbazepina sobre los niveles de licarbazepina.**

El grupo de mayores de 65 años (13 pacientes; 20,6%), que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos, se comparó con los menores de 65 años ( $n=50$ ; 79,4%). Encontramos diferencias entre las dosis utilizadas, siendo la media de dosis de 830 mg/día (DS 256,2 mg/d) y 979 mg/día (DS 319,5 mg/d) respectivamente, y las medianas de 800; RIC 200 (800-1000 mg/día) y 1200 mg/día; RIC 400 (800-1200) respectivamente. A pesar de esta diferencia en dosis, la concentración media de niveles de licarbazepina en los dos grupos fue de 17,56 mg/L y 17,30 mg/L, respectivamente. El análisis de la ratio C/D sigue una tendencia a aumentar en los mayores de 65 años, pero no alcanza significación estadística en nuestra serie ( $p=0,1$ ; Figura 10).



**Figura 10.** Correlación en la ratio Concentración/Dosis de Licarbazepina y la edad (años),  $p=0,1$ .

#### 5.2.4 Relación entre acetato de eslicarbazepina y natremia.

Se analizó la natremia de los pacientes, que es una variable analítica cuya alteración se asocia al uso de carboxamidas. Un 23,8% de los pacientes ( $N=15$ ) presentaron hiponatremia ( $Na < 135$  mEq/L). No se encontró ningún paciente con hiponatremia grave ( $< 125$  mEq/L). Se encontró hiponatremia moderada asintomática (129 mEq/L) en un caso (1,6%) de un paciente con dosis de 800 mg/día de ESL. Al paciente se le dieron recomendaciones de restricción hídrica y aumento de la ingesta de sal y la natremia subió a niveles normales (137 mEq/L). Se encontró hiponatremia leve asintomática (entre 130 y 134 mEq/L) en el 22,2% de los pacientes, correspondiendo al 0%, 36,0% y 19,2 % en los grupos de dosis de 400, 800 y 1200 mg, respectivamente. En ningún caso la hiponatremia fue motivo de suspender el tratamiento con ESL. Los niveles medios de sodio fueron de 140,67 mEq/L en la

dosis de 400 mg, 137 mEq/L en la dosis de 800 mg y 139,63 mEq/L en la dosis de 1200 mg.

#### **5.2.5 Influencia del uso concomitante de otros Fármacos anticrisis sobre los niveles de licarbazepina.**

Para el análisis de la influencia de otros FAC sobre los niveles de licarbazepina se incluyeron los 58 pacientes que tomaban dosis habituales de ESL. La toma de FAC concomitantes se evaluó como variables dicotómicas, en función de si tomaban o no alguno de los FAC incluidos en nuestras diferentes categorías (inductores potentes, inductores leves o inhibidores): 1 paciente (1,72%) tomaba un inductor potente del metabolismo (dosis de 800 mg/día); 1 (1,72%) tomaba un inductor leve (dosis 1200 mg/día), 9 (15,5%) tomaban inhibidores, 5 (8,6%) dosis de 800 mg y 4 (% 6,9%) dosis de 1200 mg. Los restantes 47 pacientes (81,0%) estaban en monoterapia o politerapia con ESL y fármacos que no modifican el metabolismo (Figura 7). Se analizaron los distintos grupos de dosis de forma independiente y se evaluó, en cada uno de ellos, la diferencia de medias entre los distintos niveles plasmáticos y la toma o no de fármacos inductores o inhibidores del metabolismo. No se obtuvieron diferencias significativas en ningún grupo  $p < 0,05$ .

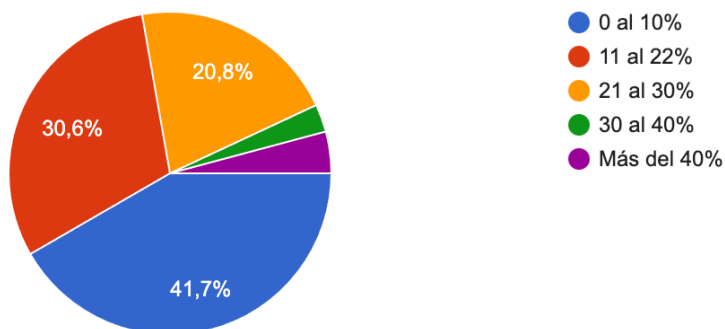
### 5.3 RESULTADOS III. Encuesta a médicos prescriptores de Levetiracetam y Acetato de eslicarbazepina sobre sus creencias en relación con la farmacocinética de estos fármacos.

Setenta y dos médicos prescriptores de FAC respondieron la encuesta en el mes de febrero de 2022. El 36,2% de ellos eran neurólogos (6 de ellos expertos en epilepsia), el 31,9% eran médicos internistas, el 19,4% neurocirujanos y el 12,5% médicos de urgencias.

**Pregunta 1:** Sobre la opinión de los médicos prescriptores de cuál es la influencia de CBZ sobre los niveles de LEV en pacientes adultos, el 41,7% de los médicos opinaron que la influencia del tratamiento concomitante con CBZ podría modificar los niveles de LEV en hasta un 10%, el 30,6% opinaron que los puede modificar entre el 11 y el 20%, el 20,8% entre un 21 y un 30%, el 3,3% opinaron que se podrían modificar en un 30 a 40%, y el 3,6 % opinaron que podría modificarlos en **más de un 40% (respuesta correcta según nuestro estudio y la literatura).**

La pregunta se planteaba en los siguientes términos:

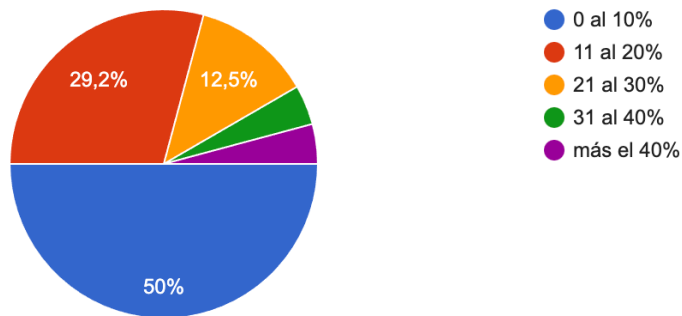
¿Cuánto cree que se modifican los niveles de Levetiracetam en adultos cuando se administra en asociación con carbamazepina (comparado a los niveles levetiracetam a la misma dosis si se administra en monoterapia) (elegir una)?



**Pregunta 2:** En cuanto al porcentaje de pacientes en tratamiento con LEV en las dosis recomendadas por el fabricante (entre 1000 y 3000 mg al día) que los clínicos creen que tienen niveles de LEV fuera del rango terapéutico, la mitad de los clínicos opinaron que los pacientes fuera del rango terapéutico serían menos del 10%, un 29,2% opinaron que estarían fuera del rango terapéutico entre el 11 y el 20%, un 12,5 % de los médicos opinaron que estarían fuera del rango terapéutico entre el 21 y el 30% de los pacientes, 4,2% de los médicos opinaron que entre el 31 y el 40% de los pacientes estarían fuera de rango, y el **4,1% de los clínicos dijeron que más del 40% de los pacientes con dosis estándar de Levetiracetam tendrían niveles fuera del rango de dosis recomendado. (respuesta correcta según nuestro estudio y la literatura).**

La pregunta se planteaba en los siguientes términos:

¿En una muestra de pacientes adultos con epilepsia sin otras comorbilidades, en tratamiento con levetiracetam entre 1000 y 3000 mg al día ¿qué porcentaje de paciente esperaría que tuvieran unos niveles de levetiracetam fuera del rango de niveles recomendado como terapéuticos por el laboratorio? (elija una).



**Pregunta 3:** La tercera pregunta explora la opinión de los clínicos sobre la influencia de CBZ, otros fármacos y la edad sobre los niveles de LEV

El **47,2% de los médicos contestaron de forma correcta**, que los pacientes mayores de 65 años tendrían unos niveles de LEV más altos que los más jóvenes, a igualdad de dosis. Es decir que conocían la influencia de la edad sobre los niveles de LEV. **(respuesta correcta según nuestro estudio y la literatura).**

El 19,4% contestaron erróneamente que el tratamiento concomitante con CBZ hace aumentar los niveles de LEV, cuando en realidad hace que los niveles de LEV disminuyan.

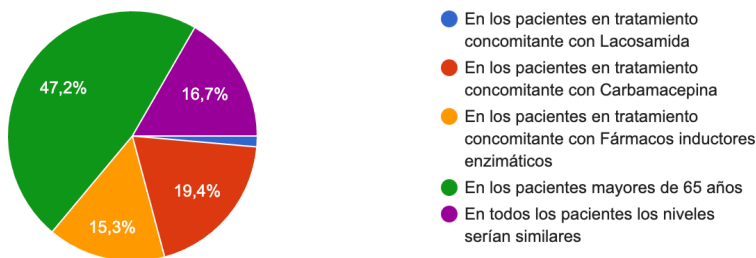
El 16,7% contestaron erróneamente que las diferentes edades y co-medicaciones no tendrían influencia en los niveles, y estos serían similares en todos los supuestos contemplados

El 15,3% contestaron erróneamente que el tratamiento concomitante con fármacos inductores enzimáticos hace aumentar los niveles de LEV, cuando en realidad hace que los niveles de LEV disminuyan

El 1,4% contestaron erróneamente que los niveles de LEV aumentan al asociarlo con lacosamida, cuando no se ha visto que este fármaco influya en los niveles de LEV.

La pregunta se planteaba en los siguientes términos:

En una muestra de pacientes adultos con epilepsia sin otras comorbilidades, en tratamiento con levetiracetam 1000 mg al día ¿Cuándo esperaría encontrar unos niveles de levetiracetam más altos? (elegir una).



**Pregunta 4:** Sobre la opinión de los clínicos sobre cuándo es útil determinar niveles de LEV (era posible estar de acuerdo con más de una opción).

El 77,5% de los médicos cree que la MTF puede ayudar a mejorar el tratamiento de los pacientes con epilepsia cuando haya dudas sobre la adherencia al tratamiento.

El 69% de los médicos cree que la MTF puede ayudar a mejorar el tratamiento de los pacientes con epilepsia cuando están en politerapia con FAC inductores enzimáticos.

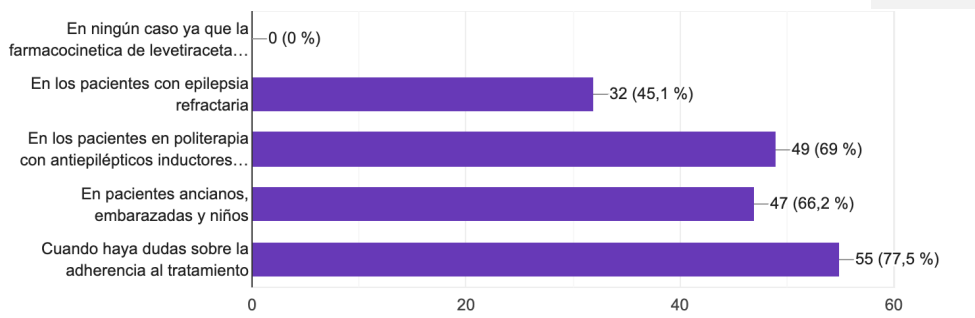
El 66,2% de los médicos consideró útil la MTF en pacientes ancianos, embarazadas y niños.

El 45,1% de los médicos consideró útil la MTF en pacientes con epilepsia refractaria.

**Ningún médico dijo que la MTF de LEV no era útil en ninguna circunstancia.**

La pregunta se planteaba en los siguientes términos:

¿En qué situaciones cree que la monitorización de niveles séricos de levetiracetam podría ayudarle a mejorar el tratamiento de sus pacientes con epilepsia? (puede elegir varias respuestas como ciertas)

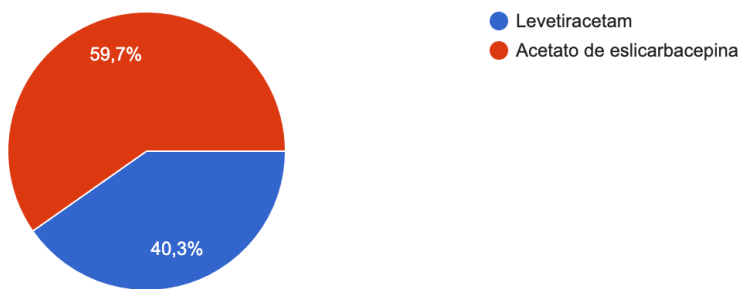


**Pregunta 5:** En la última pregunta se da a elegir de forma abierta cuál de los dos fármacos estudiados (LEV o ESL) cree el clínico que tiene una mayor variabilidad farmacocinética.

El 59,7% de los pacientes pensaron, que la variabilidad farmacocinética de acetato de eslicarbazepina debería ser superior a la de levetiracetam, mientras que **el 40,3% restante eligió la respuesta correcta de que es mayor la variabilidad farmacocinética de levetiracetam que la de acetato de eslicarbazepina.**

La pregunta se planteaba en los siguientes términos:

Cuál de estos dos fármacos pensaría usted que tiene una mayor variabilidad en los niveles para pacientes que toman una misma dosis (elegir una).



## **VI - DISCUSIÓN**

En esta Tesis Doctoral se plantea la hipótesis de que la farmacocinética de los nuevos fármacos anticrisis levetiracetam y acetato de eslicarbazepina es diferente entre unos pacientes y otros (existe variabilidad farmacocinética), por lo que la monitorización terapéutica de los niveles de estos fármacos, que no se hace de forma habitual en la práctica clínica real, puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria.

La primera parte de esta hipótesis se aborda con los objetivos primero y segundo de esta tesis, el estudio de los niveles de levetiracetam y licarbazepina en pacientes con epilepsia y la descripción de su variabilidad farmacocinética. Este análisis aporta valor añadido al estado actual del conocimiento, ya que muestra que la variabilidad farmacocinética de levetiracetam es especialmente amplia, hasta el punto de que casi la mitad de los pacientes analizados presentan niveles fuera del rango recomendado (dato hasta ahora no publicado en la literatura). Siendo esto así, se puede afirmar que la segunda parte de la hipótesis es cierta: en los pacientes con epilepsia refractaria la monitorización terapéutica de los niveles de estos fármacos puede ayudar a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

En el tercer objetivo de esta Tesis Doctoral, el análisis de los factores que influyen en esta variabilidad, encontramos datos no publicados previamente como que la relación entre los niveles sanguíneos y la dosis diaria de acetato de eslicarbazepina disminuye cuando se administran dosis mayores de este fármaco. Este dato sugiere que exista autoinducción metabólica del fármaco. La interacción farmacológica entre levetiracetam y los fármacos anticrisis inductores enzimáticos potentes, en especial con carbamazepina es un dato ya descrito en estudios previos, pero no conocido por la mayor parte de los médicos prescriptores, de hecho, en la ficha técnica de levetiracetam se afirma que estas interacciones no son farmacológicamente significativas, lo que hace que el médico prescriptor mantenga esa idea de farmacocinética lineal cercana a la ideal que transmitieron los primeros estudios del fármaco (195), como hemos podido ver en la encuesta realizada a médicos prescriptores.

El conocimiento que tenemos sobre la variabilidad farmacocinética de estos nuevos FAC procede de dos tipos de estudios, que se complementan entre sí. Por un lado, contamos con los resultados de los estudios de farmacocinética realizados durante los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de estos FAC por las agencias reguladoras, que están hechos en pacientes muy seleccionados, por lo que son resultados que tienen una gran validez interna, pero una escasa validez externa (son poco generalizables a la población general) (169, 195, 232). Como complemento a estos datos, tenemos los resultados de estudios realizados en práctica clínica real que, a pesar de que tienen limitaciones, estudian pacientes menos seleccionados y

que reflejan fielmente a los pacientes que utilizan estos fármacos en la vida real. En este grupo de pacientes están representados pacientes con diferentes edades, comorbilidades y politerapias que en muchos casos hubieran sido excluidos de los ensayos clínicos (172), y por lo tanto tienen mayor valor para estudiar la eficiencia y los datos reales en la práctica clínica de los tratamientos. Los estudios en práctica clínica real están ganando relevancia en los últimos años (171), a pesar de tener limitaciones como el que los pacientes no están controlados (menor calidad de los datos en cuanto a que no se asegura una adherencia perfecta ni se conocen los horarios de toma de la medicación y de extracción de muestras, etc.).

En los ensayos clínicos de los FAC estudiados se identificó que la farmacocinética de ambos FAC seguía una tendencia lineal, y a pesar de que en estos estudios se identificaron interacciones farmacológicas, por ejemplo, entre LEV y FAC inductores enzimáticos potentes, estas no se consideraron clínicamente significativas en los pacientes estudiados en los ensayos clínicos (215, 229). Las fichas técnicas de los nuevos FAC están basadas en los resultados de estos estudios, por lo que cuando los nuevos FAC se introdujeron en el mercado los médicos prescriptores fueron informados de que la cinética de ambos FAC era lineal (215, 229) y se presentó como una ventaja sobre los FAC clásicos el que no fuera necesaria la MTF.

En los años posteriores a la comercialización de los nuevos FAC se han publicado estudios en práctica clínica real sobre la variabilidad farmacocinética de estos fármacos (218, 241), y en ellos se ha observado que esta variabilidad farmacocinética es mayor que la inicialmente descrita, especialmente en grupos de pacientes no incluidos en los ensayos clínicos, como pacientes ancianos, niños, embarazadas y paciente con comorbilidades como la insuficiencia renal o hepática (218, 241). A pesar de contar con estas publicaciones, aún no hay suficiente información sobre la diferencia de niveles de estos nuevos FAC entre unos pacientes y otros (su variabilidad farmacocinética) y se ha recomendado que se siga investigando esta variabilidad en la práctica clínica real en pacientes procedentes de diferentes entornos clínicos y zonas geográficas, esperando que con estos estudios se descubran nuevas interacciones, y esto lleve a un mejor uso de los FAC (175).

El estudio que presentamos, en el que analizamos la variabilidad farmacocinética de dos de los nuevos FAC, LEV y ESL, que metodológicamente pertenece al segundo grupo de estudios, los realizados en práctica clínica real. Tiene como peculiaridad que se ha realizado en una población de pacientes muy refractarios (procedentes de una Unidad de referencia nacional para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria), que reciben politerpia con muchos FAC diferentes y proceden de una región geográfica y un sistema sanitario en la que no se había estudiado previamente.

En el caso de la ESL solo existe una publicación sobre MTF en práctica clínica real, procedente de un laboratorio centralizado de MTF noruego, en el que la información

clínica procede de la información aportada por el médico prescriptor en el volante de solicitud.

Sobre la monitorización terapéutica de niveles de los nuevos FAC, existe controversia sobre si es útil en la práctica clínica real (217). Las guías de manejo clínico de la sociedad española de neurología del año 2019 (89) no hacen una recomendación clara al respecto, ya que refieren que la MTF no está indicada ya que su uso no se correlaciona con un mejor control de las crisis (tabla 2), pero al mismo tiempo recomiendan su uso, si la MTF está disponible, en una serie de situaciones clínicas, algunas comunes a todos los pacientes con epilepsia (como son el valorar la adherencia o el definir el intervalo terapéutico individual de un paciente) (Tabla3). El resto de recomendaciones son dirigidas a situaciones clínicas concretas como la persistencia de crisis a pesar de recibir un tratamiento con FAC a dosis adecuada, sospecha de toxicidad, antes y durante el embarazo en pacientes en tratamiento con LTG, OXC o LEV para mantener los niveles similares durante el embarazo, cuando el paciente tiene comorbilidades que puedan alterar la farmacocinética, en niños y ancianos, si se cambia de forma farmacéutica, cuando se sospechan interacciones farmacológicas. El uso de la MTF no está generalizado en la práctica clínica habitual en España

Para investigar esta hipótesis se han analizado dos series de pacientes atendidos en práctica clínica real en la Unidad de Epilepsia refractaria del Hospital Universitario de la Princesa a quienes se realizó MTF, uno tratado con LEV y otro con ESL, siguiendo cada uno de nuestros objetivos:

**6.1 Objetivo 1:** Determinar los **niveles plasmáticos de LEVETIRACETAM** mediante HPLC, en pacientes con epilepsia en tratamiento estable con la misma dosis de levetiracetam durante las 4 semanas previas, en la práctica clínica real. Analizar la **variabilidad farmacocinética** de levetiracetam en nuestro grupo de pacientes.

En la Figura 3 se representan la concentración sérica (niveles en plasma) de LEV (mg/L) frente a las dosis diarias de LEV (mg/día), y en la figura 8 los mismos datos referidos al acetato de eslicarbazepina.

### 6.1.1 Variabilidad farmacocinética del levetiracetam.

Existen publicaciones previas de series clínicas de pacientes en tratamiento con levetiracetam en práctica clínica real a quienes se realiza MTF con muestras de entre 5 y varios cientos de pacientes (175, 218).

En nuestro caso el tamaño muestral es de 150 pacientes, que es el total de sujetos que cumplen los criterios de inclusión en el estudio. En el caso de ESL, el único trabajo publicado tiene un tamaño muestral de 168 pacientes (241). En nuestro caso el tamaño muestral es de 68 pacientes, que es el total de sujetos que cumplen los criterios de inclusión en el estudio.

En nuestro estudio encontramos que los niveles plasmáticos de LEV siguen una tendencia lineal ajustada a la dosis administrada de FAC, como se encontró en los ensayos clínicos aleatorizados, pero la variabilidad farmacocinética del fármaco en nuestra serie de pacientes procedentes de la práctica clínica real no es baja, como creen los médicos prescriptores, ya que la variabilidad farmacocinética del LEV es del 53,6%.

Otra manera de expresar la variabilidad farmacocinética utilizada por otros investigadores (174), es utilizar los valores extremos de la medida de la ratio concentración/dosis (valores máximo y mínimo el rango) y analizar cuantas veces es mayor el valor máximo con respecto al valor mínimo. En nuestro caso esta proporción es de 31,8 veces, es decir que nuestra variabilidad farmacocinética calculada de este modo es de 31,8 “fold” en inglés. En el estudio noruego basado en resultados de una base de datos de monitorización terapéutica de fármacos obtuvieron un resultado de 10 veces (10 “fold” en inglés).

Una tercera manera de plasmar la variabilidad farmacocinética de un fármaco es mediante el porcentaje de pacientes cuyos niveles se encuentran fuera del rango de niveles recomendados. En nuestro estudio este porcentaje es del 48,7% de los pacientes estudiados, sin duda un porcentaje elevado teniendo en cuenta que únicamente el 6,8% de los pacientes recibían dosis fuera del rango de dosis recomendado por el laboratorio. Este resultado contrasta con la creencia de los médicos prescriptores, como se ha demostrado en la encuesta realizada en este estudio. De hecho, cuando se les pregunta específicamente “ En una muestra de pacientes adultos con epilepsia sin otras comorbilidades, en tratamiento con levetiracetam entre 1000 y 3000 mg al día (rango de dosis recomendadas) ¿qué

porcentaje de paciente esperaría que tuvieran unos niveles de levetiracetam fuera del rango de niveles recomendado como terapéuticos por el laboratorio “, el 50 % de los médicos prescriptores responden que estiman que el porcentaje de pacientes fuera de rango será menor del 10%, y solo un 4,1% de los médicos estima que pueda ser mayor del 40%.

Hemos utilizado como medida para expresar la variabilidad farmacocinética un porcentaje, utilizando el coeficiente de variación de la ratio C/D (cociente entre su DE y su media), que muestra la magnitud de la dispersión relacionada con la media, y permite comparar este dato entre unos fármacos y otros a pesar de que sus medidas tengan diferentes magnitudes, como se ha descrito previamente (206).

Nuestros resultados están en línea con tres estudios sobre la variabilidad farmacocinética del LEV realizados en España, uno de ellos que incluye 5 pacientes se centró en el estudio de pacientes embarazadas (226), otro en pacientes ingresados en unidades de críticos (225) y el tercero en pacientes con epilepsia refractaria (217). También concuerda con los resultados de otros estudios recientes en práctica clínica realizados en el norte de Europa, América y Asia (175, 218), y con estudios realizados en el sur de Europa en entornos clínicos diferentes al nuestro (243).

Como ejemplos de esta alta variabilidad farmacocinética del LEV, en el estudio realizado en cuidados intensivos se observó que cuando se usa de forma aguda, en pacientes con función renal normal, muchos de los pacientes críticos estaban infra dosificados. Concluyeron que en estos pacientes para alcanzar los rangos de niveles de LEV recomendados son necesarias dosis de al menos 1500 a 2000 mg al día (la dosis mínima recomendada de LEV en pacientes ambulantes es de 1000 mg al día).

En el estudio realizado en embarazadas (226), a quienes no se modificó la dosis diaria de LEV durante el embarazo, se encontraron unos niveles medios de concentración de LEV en el tercer trimestre un 47% inferiores que los obtenidos 2 meses después del parto, y un 62% menores que los obtenidos al año del parto con la misma dosis. Ninguno de los pacientes tuvo cambios en la frecuencia de crisis

En la encuesta realizada entre médicos hemos visto que la percepción de la variabilidad farmacocinética de levetiracetam por los médicos prescriptores de este fármaco es errónea, en el 59,7% de los casos los médicos prescriptores creían que la variabilidad farmacocinética de levetiracetam era menor que la de acetato de eslicarbazepina, cosa que no es cierta (variabilidad de 53,6% para levetiracetam y

del 33,2% para acetato de eslicarbazepina), ya que eligieron el segundo fármaco cuando se les preguntó “ ¿Cuál de estos dos fármacos pensaría usted que tiene una mayor variabilidad en los niveles para pacientes que toman una misma dosis? (elegir una entre levetiracetam y acetato de eslicarbazepina)”.

El hecho de que la farmacocinética de levetiracetam se haya presentado cuando el fármaco se introdujo en el mercado como linear y poco influenciado por la politerapia (215), y que se ha transmitido a los médicos prescriptores que esto es una ventaja que simplifica el tratamiento de los pacientes, hace que los clínicos tengan la idea de que los pacientes que toman dosis altas de este fármaco indistintamente deben tener niveles altos del fármaco, y tienen poca tendencia a solicitar MTF de este fármaco. A este hecho se une que sólo está disponible en centros muy especializados.

El que los médicos prescriptores fueran conscientes de los datos descritos en esta tesis, como la interacción de carbamazepina y levetiracetam que hace que cuando se utiliza esta combinación los niveles de levetiracetam sean menores de los esperados para la dosis administrada, o el que los niveles de levetiracetam no son siempre predecibles en base a la dosis administrada, haría más probable que los médicos prescriptores solicitaran con mayor frecuencia monitorización de niveles de levetiracetam para asegurarse de que los niveles de levetiracetam son los que el médico pretende que sean y no menores, o en algunos casos (como por ejemplo cuando se administra junto con carbamazepina), se utilizaran dosis más altas de levetiracetam.

Cuando calculamos por separado la variabilidad farmacocinética del grupo de pacientes en monoterapia (47%) y en politerapia (54 %) encontramos una diferencia pequeña. Esto probablemente se deba a que la proporción de pacientes en politerapia con FAC potentes inductores enzimáticos es baja en comparación con el total de politerapias, tan solo de un 21,7% de la serie, y de ellos solo el 12,9% en tratamiento con carbamazepina.

En este estudio no hemos analizado la variabilidad intraindividual (en un mismo paciente a lo largo del tiempo) en la ratio C/D de LEV. Los resultados obtenidos por otros grupos muestran que esta es también amplia (174).

No encontramos correlación entre la dosis de LEV y la ratio C/D (Figura 4), lo que sugiere que LEV no autoinduce su metabolismo, como han mostrado también otros autores (169, 244).

## **6.2 Objetivo 2 Evaluar el efecto del sexo, la edad, la función renal y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del levetiracetam.**

### **6.2.1 Efecto de la edad, la función renal, el sexo y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del levetiracetam.**

En nuestro estudio el factor que más afecta a la variabilidad de LEV es la edad, con una reducción del 18,1% de los niveles en los ancianos, seguido de la función renal. La edad y la función renal tienen un impacto significativo en los niveles de LEV. En nuestro estudio estos factores explicaban la mitad de la variabilidad de la ratio C/D de LEV. Nuestro resultado es concordante con otros estudios (169, 218), que argumentan que los pacientes mayores de 65 años requieren una dosis un 20-40% más baja que los jóvenes para alcanzar los mismos niveles en suero (169).

Este dato está incluido en la ficha técnica de LEV (215) y los clínicos que trataron a estos pacientes tuvieron en cuenta esta información ya que, en nuestro estudio, prescribieron a los pacientes mayores dosis un 20,4% más bajas que a los pacientes jóvenes, consiguiendo niveles de levetiracetam similares en los dos grupos. En la encuesta realizada a los médicos prescriptores, un 47 % respondieron de forma correcta que los pacientes mayores de 65 años tendrían unos niveles de LEV más altos que los más jóvenes, a igualdad de dosis. Es decir que conocían la influencia de la edad sobre los niveles de LEV (pregunta 3).

Estos resultados concuerdan con los encontrados en el estudio procedente de la base de datos de MTF de Noruega realizado en 2012 (175), en pacientes con epilepsia refractaria, en la que los niveles se redujeron un 40% en los ancianos y aumentaron un 60% en los niños pequeños, comparados con los adultos, y con lo encontrado en el resto de los estudios investigados (169, 175, 217, 243, 244, 245).

En nuestro estudio, al igual que en el resto de los estudios investigados, el sexo no produjo una diferencia significativa en la ratio C/D de LEV.

La politerapia con FAC inductores enzimáticos potentes (especialmente CBZ) disminuyó la ratio C/D de una forma significativa. Esto contrasta con los artículos iniciales sobre levetiracetam (216) y con la creencia de muchos clínicos. Encontramos una disminución de la ratio C/D del 30,1% cuando LEV se utiliza junto con un inductor enzimático potente (en comparación con la ratio C/D de los pacientes

en monoterapia o en tratamiento con fármacos no inductores o inhibidores), similar al descenso del 24-37% visto en otros estudios (244, 163). Cuando se utilizó junto con CBZ, la ratio C/D de LEV bajó un 46,3% y produjo niveles séricos medios de LEV significativamente más bajos que los de los pacientes que tomaban LEV y no tomaban fármacos inductores enzimáticos.

En el estudio noruego la co-medicación con FAC inductores enzimáticos redujo los niveles de LEV en un 25% (174).

En un estudio realizado en España en pacientes con epilepsia refractaria (220), se observó que la co-medicación con FAC inductores enzimáticos aumentó el aclaramiento de LEV en más de un 40%, llegando en el caso de la CBZ a tener un 81% más de aclaramiento que el grupo que estaba en monoterapia. Los autores sugieren que estos hallazgos hacen recomendable la MTF de LEV cuando se usa en politerapia con FAC inductores enzimáticos (220).

A pesar de estar descrita en múltiples publicaciones (218), en la ficha técnica de LEV (215), que hace referencia a los ensayos clínicos controlados, se indica que no existen interacciones entre LEV y CBZ en adultos, aunque sí en niños (se indica que los niveles de Levetiracetam pueden disminuir un 20% cuando se administra junto con fármacos inductores enzimáticos potentes). En nuestra serie, es posible que los clínicos no tuvieran en cuenta esta interacción ya que no corrigieron la dosis de LEV cuando se administró junto con CBZ, de modo que los pacientes que tomaban estos dos FAC tenían unos niveles de LEV significativamente menores que los pacientes que tomaban LEV con otros FAC que no fueran CBZ. Los valores medios de los niveles de LEV en pacientes en tratamiento con LEV y CBZ (14,8 mg/L) fueron un 27,5% más bajos que la media de la serie completa (20,4 mg/L).

No encontramos una justificación a que estos niveles sean más bajos por voluntad del médico, ya que la CBZ, dada su baja vida media, debe ser tomada por el paciente cada 8 horas, lo cual resulta muy poco práctico para el paciente, se reserva para los pacientes con epilepsias más graves, en los que no es lógico que el clínico busque niveles de LEV más bajos que en el resto de los pacientes. Sería necesario estudiar la relevancia clínica de este dato en el futuro.

No encontramos ninguna diferencia en la ratio C/D de pacientes en politerapia con FAC sin metabolismo hepático, inductores leves o inhibidores, concordante con lo que han encontrado otros estudios (169, 218, 240).

Algunos estudios encontraron un pequeño efecto inhibitorio del VPA sobre el metabolismo de levetiracetam (169, 221). Nosotros encontramos una ratio C/D de 0,0127 los pacientes estaban en biterapia con LEV y AV, levemente mayor que el resto de los pacientes, aunque no alcanzó valor significativo. Este aumento en la C/D ratio puede reflejar inhibición enzimática. No vimos esta tendencia en los pacientes en los que AV se combinaba con otras politerapias más complejas, como tampoco la encontraron otros autores (178, 221). Esto puede deberse a la pequeña magnitud de la inhibición encontrada por los que si la vieron (7,8%) (221), pudo estar enmascarada por el efecto de otros fármacos, y por el bajo número de pacientes incluidos en este grupo.

**6.3 Objetivo 3** Determinar los **niveles plasmáticos de LICARBACEPINA** (principal metabolito del acetato de eslicarbazepina) mediante HPLC, en pacientes con epilepsia en tratamiento estable con la misma dosis de acetato de eslicarbazepina durante las 4 semanas previas, en la práctica clínica real. Analizar la **variabilidad farmacocinética** de acetato de eslicarbazepina en nuestro grupo de pacientes y los factores que influyen en esta variabilidad.

#### **6.3.1. Variabilidad farmacocinética de acetato de eslicarbazepina.**

Existe en la literatura un estudio de monitorización de niveles de acetato de eslicarbazepina en práctica clínica real, procedente de un registro de laboratorio, que tiene un tamaño muestral de 168 pacientes (241). Aportamos la determinación de niveles de licarbazepina en una serie de pacientes procedentes de una unidad de epilepsia refractaria en práctica clínica real, que implica mayor heterogeneidad y polifarmacia que los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Encontramos que las medias de los niveles plasmáticos del metabolito siguen una tendencia lineal ajustada a la dosis administrada. Además, no encontramos modificación a esta tendencia lineal en los pacientes que están en politerapia con otros FAC, con respecto al resto de pacientes de su mismo grupo de dosis. No hemos encontrado diferencia significativa en la ratio C/D de licarbazepina en función de la edad, el aclaramiento de creatinina o el sexo de los pacientes, al igual que ocurre en los estudios realizados en los ensayos clínicos del fármaco (239).

Hemos encontrado una disminución significativa en el coeficiente de variación de la ratio C/D entre los pacientes que reciben la dosis de 1200 mg/día con respecto a las de 400 mg/día y 800 mg/día, lo que puede deberse a cierta autoinducción del metabolismo de ESL a las dosis más altas. Esto no estaba descrito en los estudios clínicos del fármaco (237, 240, 242) ni en el otro estudio en práctica clínica real que

conocemos (241), pero en los ensayos clínicos si se vio cierta capacidad de inducción hepática del metabolismo de otros FAC con metabolismo hepático, esto se puede justificar parcialmente por el tipo de metabolismo del fármaco.

A pesar de la tendencia lineal de la farmacocinética de los niveles de licarbazepina, este estudio muestra una variabilidad farmacocinética interindividual amplia con un coeficiente de variación de la ratio concentración/dosis del 33,2%, otros estudios también han encontrado una gran variabilidad farmacocinética interindividual (241), por lo que recomiendan individualizar el tratamiento con ESL.

Un estudio sobre la variabilidad farmacocinética del acetato de eslicarbazepina expresa la variabilidad farmacocinética de eslicarbazepina como de 25 veces (25 "fold") (241), en nuestro caso la variabilidad medida en términos de "x fold" es de 12,7 (en nuestra serie de pacientes que reciben acetato de eslicarbazepina, la ratio C/D del paciente que la tiene más alta, esta es 12,7 veces mayor que la del paciente que la tiene más baja).

### **6.3.2. Efecto del sexo, la edad, la función renal y la politerapia del paciente sobre los niveles plasmáticos del licarbazepina.**

En los pacientes en tratamiento con acetato de eslicarbazepina, no encontramos modificación a la tendencia lineal en los pacientes que están en politerapia con otros FAE, con respecto al resto de pacientes de su mismo grupo de dosis. No hemos encontrado diferencia significativa en la ratio C/D de licarbazepina en función de la edad, el aclaramiento de creatinina o el sexo de los pacientes, al igual que ocurre en los estudios realizados en los ensayos clínicos del fármaco (239).

Los estudios clínicos del fármaco (237, 240, 242) mostraban ciertos cambios en los niveles de ESL en relación con la politerapia con otros FAE inductores o inhibidores enzimáticos, en nuestro estudio en práctica clínica real, al igual que en el otro estudio en práctica clínica real que conocemos (241), no hemos encontrado este efecto en probable relación con el uso mayoritario de fármacos que no influyen el metabolismo hepático.

**6.4 Objetivo 4** Evaluar la **opinión de los médicos prescriptores** de fármacos anticrisis sobre los factores que influyen en los niveles plasmáticos de los fármacos (sexo, la edad, la función renal y la politerapia) mediante una encuesta auto diseñada

**6.4.1 Opinión de los médicos prescriptores sobre los factores que influyen en la farmacocinética y sobre la monitorización de niveles de levetiracetam y acetato de eslicarbazepina.**

La metodología de nuestro estudio no nos permite analizar la utilidad de la MTF, por lo que únicamente podemos hablar de una utilidad teórica y de las opiniones de los médicos prescriptores encuestados. Son necesarios estudios futuros controlados en los que se evalúe la utilidad para contestar científicamente esta pregunta. A pesar de ello, pensamos que tenemos argumentos suficientes para decir que la MTF permite hacer una medicina más personalizada del paciente por lo que probablemente sea útil en la práctica clínica, en especial en pacientes seleccionados.

Los niveles plasmáticos de LEV y ESL siguen una tendencia lineal ajustada a su dosis lo que justifica que no sea necesario realizar MTF a todos los pacientes en tratamiento con estos fármacos.

En el paciente individual con epilepsia refractaria al tratamiento, la determinación de niveles de FAC puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas (246).

Por otro lado, la variabilidad farmacocinética de LEV ha mostrado ser amplia (con un CV de 53,6 % en nuestro estudio), y el porcentaje de pacientes cuyos niveles se encontraban fuera del rango de niveles recomendados en nuestro estudio es muy alto (48,7% de los pacientes estudiados), teniendo en cuenta que únicamente el 6,8% de los pacientes recibían dosis fuera del rango de dosis recomendado por el laboratorio.

Al contrario de la creencia de los médicos prescriptores, la variabilidad farmacocinética de ESL en nuestro estudio ha resultado menor que la de LEV, siendo del 33,2%. A pesar de tratarse de un FAC de la familia de las carbamidas con metabolismo hepático y considerado un inductor enzimático débil, su variabilidad farmacocinética es menor que la de LEV. En nuestra muestra no hemos encontrado interacciones farmacológicas significativas, al contrario de lo que hemos encontrado en la muestra de pacientes con LEV, y estos resultados son ambos discordantes con

la ficha técnica de los dos fármacos, ya que en la de LEV se indica que no existen interacciones y en la de ESL se dice que puede interactuar con PHT y CBZ.

Debido a esta gran variabilidad farmacocinética y dado que la eficacia y los efectos adversos de los fármacos se correlaciona mejor con los niveles en suero del fármaco que con la dosis administrada (160), la MTF puede ser de gran utilidad en los pacientes que continúan teniendo crisis a pesar del tratamiento con LEV y ESL.

Es importante que los médicos prescriptores conozcan las peculiaridades de la farmacocinética de LEV (en especial la disminución de los niveles de LEV cuando se utiliza conjuntamente con CBZ que no es conocido por muchos de ellos), y las tengan en cuenta para optimizar las decisiones terapéuticas especialmente en pacientes seleccionados (edades extremas, previsión de embarazo, comorbilidades o politerapia con CBZ u otros fármacos inductores enzimáticos), como ya han dicho otros autores (175, 178, 218). La MTF en estas situaciones puede contribuir a optimizar la eficacia y seguridad de LEV a encontrar la concentración óptima individual del fármaco y a proporcionar una garantía de calidad al tratamiento.

Además de esto, la MTF monitoriza el cumplimiento terapéutico del paciente y detecta casos de pseudo refractariedad debidos a una baja adherencia. En nuestro estudio, un paciente diagnosticado de epilepsia refractaria tenía un valor de 0 en los niveles de todas las medicaciones prescritas, incluyendo levetiracetam. La MTF llevó a que el paciente admitiera no estar tomando la medicación y al tratamiento exitoso de su epilepsia. Por otro lado, en ausencia de efectos adversos y si el paciente continúa con crisis epilépticas, el tener unos niveles de FAC por debajo del límite superior del rango recomendado, permite al clínico continuar con el ascenso de dosis del fármaco en búsqueda de un mejor control de la epilepsia. Del mismo modo el que los niveles del fármaco estén por debajo del valor inferior del rango recomendado, puede justificar una falta de eficacia y dirigir al clínico al ascenso de dosis.

En cuanto al efecto de los niveles de levetiracetam sobre la eficacia en el control de las crisis, la metodología de este estudio (estudio retrospectivo de pacientes que toman LEV en una Unidad de epilepsia refractaria) no está dirigida a estudiar la eficacia.

No encontramos una diferencia significativa entre que los pacientes llevaban un año libres de crisis y la dosis o los niveles de LEV. Encontramos un mayor número de pacientes libres de crisis en el grupo de pacientes en monoterapia que en los de politerapia. Estos resultados concuerdan con otros estudios que vieron que con

algunos de los nuevos FAC la ausencia de crisis se conseguía cuando los niveles de los pacientes estaban en la parte baja o incluso por debajo del rango de referencia de LEV (157). En el mismo estudio los pacientes libres de crisis tenían niveles de fármacos menores que los de los pacientes refractarios, lo que refleja que la refractariedad en muchos pacientes está relacionada con factores diferentes al tratamiento, como la etiología y la gravedad de la epilepsia. Los pacientes que tienen epilepsias más graves son tratados con un mayor número de fármacos con la intención de que el efecto anticrisis de la combinación sea superior a los efectos indeseados. El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a tratar la causa de la epilepsia en estos pacientes podría conseguir que alcanzaran la ausencia de crisis (247).

En cuanto a la relación entre los niveles de licarbazepina y las reacciones adversas encontradas, en nuestra serie estas fueron las esperadas por la ficha técnica del medicamento, de hecho, encontramos menor variedad de reacciones adversas, que las encontradas en otros estudios (240, 241) en probable relación con el menor tamaño de nuestra muestra y el tratarse de un estudio retrospectivo en el que solo se han analizado pacientes que continúan tomando la medicación el tiempo suficiente como para determinar los niveles del fármaco.

La hiponatremia asintomática fue la alteración analítica más frecuente (23,8% de los pacientes) pero tuvo escasa relevancia clínica, ya que fue bien tolerada y no llevó a la retirada de ESL en ningún caso.

En otras series de pacientes tratados con ESL en práctica clínica real, presentaban hiponatremia (leve, moderada y grave) el 10% de los pacientes (248) y el 36% (241). En nuestro estudio no se encontró ningún paciente con hiponatremia grave, (niveles de sodio < 125 mEq/l), reportado en un 1-1,5 % de los pacientes en otras series (232). En este estudio, al tratarse de pacientes tratados con politerapia con otros FAC y con otros fármacos (antihipertensivos, diuréticos, antidepressivos...), y no contar con analíticas previas al inicio de ESL en todos los pacientes, no es posible atribuir la hiponatremia a la ESL aisladamente.

### **6.5 Consideraciones metodológicas y limitaciones del estudio.**

Los estudios realizados en práctica clínica real tienen muchas limitaciones que deben tenerse en cuenta, como el que no es posible controlar la adherencia de nuestros pacientes a los tratamientos prescritos. Es conocido que muchos pacientes con

epilepsia no hacen un cumplimiento estricto de la medicación prescrita (172, 249) y la falta de adherencia es una causa importante de variabilidad en los niveles.

En los estudios en práctica clínica real se incluyen pacientes con comorbilidades y poli terapias muy diversas, estos factores pueden influir en los niveles de los FAC y suponer factores de confusión, pero al mismo tiempo hacen que los resultados de los estudios en práctica clínica real se acerquen más al de los pacientes en vida real que los de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que solo se analizan pacientes muy seleccionados.

Son también limitaciones el carácter retrospectivo del estudio, y el que no hayamos podido valorar si, en nuestros pacientes, la determinación de niveles séricos de los nuevos FAC ha tenido un impacto clínico. El objetivo de este estudio no ha sido valorar la eficacia ni los efectos adversos de los FAC estudiados, ya que la metodología utilizada no permite sacar conclusiones al respecto, al estudiarse únicamente pacientes a quienes se llegó a hacer niveles de LEV o licarbazepina, y se excluyen del estudio todos los pacientes que tuvieron efectos adversos precoces intolerables o ausencia de eficacia que llevaron a la retirada temprana del fármaco antes de la determinación de los niveles.

No ha sido posible acceder a analíticas previas a la toma de ESL o LEV en todos nuestros pacientes, por lo que no podemos valorar hasta qué punto las alteraciones analíticas encontradas se asocian con estos fármacos.

El bajo porcentaje de pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inductores enzimáticos en el estudio de ESL hace que no podamos sacar conclusiones sobre su interacción con ESL.

Es una importante limitación el no haber podido incluir datos de menores de 18 años ni de mujeres embarazadas, esto es debido a que nuestro hospital no cuenta con servicio pediátrico y el número de pacientes embarazadas es bajo en nuestras consultas.

En el futuro nos gustaría realizar estudios prospectivos y longitudinales, en los que se obtuvieran datos de los pacientes previos al inicio de la medicación objeto de estudio y durante el seguimiento, además de determinaciones de niveles de FAC repetidas, que permitieran correlacionar la eficacia y la seguridad de los FAC con los niveles séricos. Estos estudios podrían ayudar a determinar mejor los rangos terapéuticos de los nuevos FAC, aunque la limitación de la heterogeneidad clínica de los pacientes haría necesario clasificar a los pacientes clínicamente en grupos con etiología de la epilepsia y pronóstico similares.

## **6.6 Impacto de los resultados presentados.**

La variabilidad farmacocinética de LEV es mucho mayor de lo que creen la mayoría de los médicos que prescriben el fármaco, y lo que se describió al inicio del uso del medicamento, y la difusión de las cifras reales de esta variabilidad en la práctica clínica real podría llevar a un mejor tratamiento de los pacientes.

Los estudios sobre farmacocinética de FAC en práctica clínica real contribuyen a aumentar el conocimiento sobre estos fármacos en grupos de pacientes con epilepsias especialmente graves, con altos niveles de polifarmacia, y en pacientes ancianos en práctica clínica real, que no son incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que llevan a la redacción de las fichas técnicas de los fármacos.

El dato más relevante de este estudio es la magnitud de la interacción de LEV con otros FAC inductores enzimáticos potentes y en especial con la CBZ, y el desconocimiento de los médicos prescriptores de este dato. Difundiendo esta información entre los médicos prescriptores se podría conseguir que, en la práctica clínica, cuando se prescriba LEV asociado a CBZ, el clínico no tenga la falsa impresión de que los niveles de LEV van a comportarse igual que si no hubiera combinación con CBZ, sino que deben sospechar que son necesarias dosis mayores de LEV para alcanzar los niveles deseados.

Un ajuste de la dosis de LEV al alta teniendo en cuenta una reducción esperable en los niveles de LEV del 43% por su asociación con LEV, podría llevar al éxito del tratamiento.

La demostrada alta variabilidad farmacocinética de ambos FAC hace que parezca razonable la determinación de niveles séricos de estos FAC. El contar con niveles de estos fármacos puede ayudar a comprender casos de falta de eficacia ligada a unos niveles menores de lo esperado para la dosis que recibe el paciente. Los niveles pueden guiar cambios en la posología de los FAC que lleven a encontrar la dosis óptima para cada paciente, que le lleven a la ausencia de crisis y a la mejora de su calidad de vida.

## **6.7 Líneas de investigación futuras.**

Nuestro siguiente proyecto es estudiar si los datos encontrados en esta tesis tienen relevancia clínica. Pensamos estudiar al grupo de pacientes en tratamiento con LEV y CBZ, y valorar si en vista de los niveles de LEV los clínicos realizaron cambios en las dosis de LEV al alza. En caso de que así sea, queremos valorar si este cambio en la dosis de LEV, basado en encontrar niveles más bajos de los esperados para la dosis de LEV que toma el paciente, ha conllevado o no un mejor control de las crisis. Nos proponemos también seguir investigando la farmacocinética de otros FAC en la práctica clínica real y el impacto de la MTF en el tratamiento de nuestros pacientes.

## **VII- CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES:**

1. La **variabilidad farmacocinética** de **LEVETIRACETAM** es del 54%. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan niveles de levetiracetam fuera del rango aconsejado por el laboratorio.
2. Entre los factores estudiados (edad, función renal, politerapia y el sexo), la **edad** es el factor que más influye en los niveles de **LEVETIRACETAM**. La **función renal** se correlaciona con la edad y también afecta a los niveles de levetiracetam. La **politerapia** con levetiracetam y carbamazepina reduce los niveles plasmáticos de levetiracetam para una misma dosis en un 46%. El **sexo** no influye en los niveles de levetiracetam
3. La **variabilidad farmacocinética** del **ACETATO DE ESLICARBAZEPINA** es del 33%, ninguno de los factores estudiados (**sexo, edad, función renal y politerapia**) influye en los niveles de licarbazepina.
4. **Los médicos prescriptores de fármacos anticrisis conocen que la edad y la función renal** influyen sobre los niveles plasmáticos de **LEVETIRACETAM**, pero un elevado número de ellos (73%) **desconocen la magnitud de la interacción entre levetiracetam y carbamazepina**.

## **VIII-ANEXOS**

## ANEXO I

### Permisos de Copyright

Se ha obtenido el permiso de copyright de los artículos publicados en esta tesis doctoral

*Extensive pharmacokinetic variability of Levetiracetam. ¿Are doctors aware? de Toledo M, de la Fuente E, Ramos C, Ferreiros-Martinez R, Muro I, Vieira Campos A, de Toledo MP, Lagares A, Sobrado M, Ovejero-Benito MC. Epilepsy Res. 2022 Nov;187:107029. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.107029.*

*Pharmacokinetic variability of eslicarbazepine in real clinical practice. de Toledo M, Valladares-Salado L, Cebrian-Escudero J, Diaz-Perez C, de la Fuente E, Ferreiros R, Sanz-Sanz E, Vega-Piris L, Lagares A, Ovejero-Benito MC, Sobrado M. Epilepsy & Behavior 2021 Sep;124:108284. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108284.*

Elsevier, editorial al que pertenece la revista, concede el derecho de autor a todos los autores de los artículos publicados en sus revistas para su uso académico en tesis o presentaciones sin intereses comerciales.

intmarker\_22328



Dear Maria de Toledo,

Thank you for your query.

Please note that, as one of the authors of this article, you retain the right to reuse it in your thesis/dissertation. You do not require formal permission to do so. You are permitted to post this Elsevier article online if it is embedded within your thesis. You are also permitted to post your Author Accepted Manuscript online.

However posting of the final published article is prohibited.

*"As per our [Sharing Policy](#), authors are permitted to post the Accepted version of their article on their institutional repository – as long as it is for **internal institutional use only**.*

*It can only be shared publicly on that site once the journal-specific embargo period has lapsed. For a list of embargo periods please see: [Embargo List](#).*

*You are not permitted to post the Published Journal Article (PJA) on the repository."*

Please feel free to contact me if you have any queries.

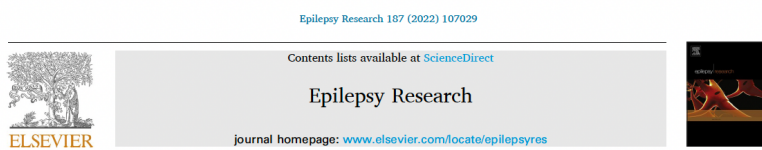
Kind regards,

Kaveri Thakuria  
Senior Copyrights Coordinator  
ELSEVIER | HCM - Health Content Management

Visit [Elsevier Permissions](#)

## ANEXO II

Epilepsy Research. Revista en Q2 en la categoría Neurology and Neurology clinical. Factor de impacto 2,991.



### Extensive pharmacokinetic variability of Levetiracetam. ¿Are doctors aware?

María de Toledo<sup>a,b,\*</sup>, Elisa de la Fuente<sup>c</sup>, Carmen Ramos<sup>c</sup>, Raquel Ferreiros-Martínez<sup>d</sup>, Inés Muro<sup>a</sup>, Alba Vieira Campos<sup>a</sup>, M.Paula de Toledo<sup>e</sup>, Alfonso Lagares<sup>b,f</sup>, Monica Sobrado<sup>c,1</sup>, María C. Ovejero-Benito<sup>g,h,1</sup>

<sup>a</sup> Epilepsy Unit, Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Department of Surgery, Facultad de Medicina, Universidad Complutense Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Clinical Laboratory Analysis, Instituto de Investigación Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Department of Computer Science, Universidad Carlos III, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid, Instituto de Investigación +12 CIBERESP, Spain

<sup>g</sup> Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Trofilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain

<sup>h</sup> Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universitat, Urbanización Monteprincipe, Alcorcón, Madrid 28925, Spain

#### ARTICLE INFO

##### Keywords:

Epilepsy  
Antiseizure medication  
Antiepileptic drugs  
Levetiracetam  
Therapeutic drug monitoring  
Pharmacokinetic variability

#### ABSTRACT

**Introduction:** Levetiracetam was presented as a drug with linear pharmacokinetics. There is currently evidence on its extensive pharmacokinetic variability in real clinical practice.

**Objective:** To describe levetiracetam pharmacokinetic variability in patients with epilepsy in real clinical practice. To evaluate the effect on levetiracetam levels of gender, age, renal function, and polytherapy. To describe how clinicians prescribe based on age and co-medication.

**Methods:** Retrospective analysis of epilepsy patients treated with levetiracetam for whom plasma levels were available.

**Results:** 151 patients. Median levetiracetam level of 17.75 mg/L, median dose of 2000 mg/day. There was a significant correlation between daily dose and serum levels ( $p < 0.01$ ). There was a 18.1% increase in levetiracetam concentration/dose ratio in patients over 65 years of age ( $p < 0.05$ ) that also correlated with decreased glomerular filtration ( $p < 0.01$ ). Clinicians corrected doses so patients over 65 years had similar levels than younger patients. There was a 30.1% decrease of concentration/dose ratio in patients on polytherapy with potent enzyme inducer antiseizure medication ( $p < 0.05$ ), and a 46.3% decrease for carbamazepine ( $p < 0.01$ ). Clinicians did not correct doses, so patients treated with levetiracetam and carbamazepine had 27.5% lower levels than patients taking other polytherapy.

**Conclusion:** The pharmacokinetic variability of levetiracetam is wider than originally thought. Age and co-medication with strong enzyme-inducing drugs, especially carbamazepine, significantly influence levetiracetam levels. Clinicians at our center did not consider this interaction and prescribed similar doses of levetiracetam when it was used in combination with these drugs or with others, so they probably were not aware of this interaction.

Abbreviations: ASM, Antiseizure medication; EIASM, enzyme-inducing antiseizure medication; HPLC, High-performance liquid chromatography; ILAE, International League Against Epilepsy; IQR, interquartile range; LEV, Levetiracetam; CBZ, Carbamazepine; C/D ratio, Concentration-dose ratio; VPA, Valproic Acid; SD, Standard deviation; TDM, Therapeutic drug monitoring.

\* Correspondence to: Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología Hospital Universitario de la Princesa, C/Diego de León n 62, planta 7, 28006 Madrid, Spain.

E-mail address: [mtolledo@salud.madrid.org](mailto:mtolledo@salud.madrid.org) (M. de Toledo).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally to the manuscript

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107029>

Received 13 March 2022; Received in revised form 18 September 2022; Accepted 27 September 2022

Available online 29 September 2022

0920-1211/© 2022 Published by Elsevier B.V.

## 1. Introduction

People with epilepsy require antiseizure medication (ASM) over long periods of time. First generation ASM are potent inducers or enzymatic inhibitors and have narrow therapeutic windows (Perucca et al., 2009). Their serum levels variability is high, which makes therapeutic drug monitoring (TDM) necessary for dose adjustment in clinical practice (Johannessen Landmark et al., 2012).

Levetiracetam (LEV) is a second generation ASM introduced in 1999 that has become commonly used in clinical practice as a drug of choice in many clinical settings among neurologists and other physicians (Pickrell et al., 2010), due to its efficacy in treating a wide range of seizure types and its wide therapeutic range. The international league against epilepsy (ILAE) established recommendations for TDM of ASM in 2008 (Patsalos et al., 2008), but LEV wide therapeutic range and low prevalence of side-effects makes its TDM not common in the clinical setting (Sourbron et al., 2018).

LEV pharmacokinetic profile was presented as linear and almost ideal (Patsalos, 2000) only altered in patients with renal impairment, but later studies showed that age and comedication, but not gender, also influenced LEV levels (Patsalos, 2004; Sourbron et al., 2018).

The main metabolic pathway of LEV is hydrolysis in the blood by a cytosolic amidase, considered to be non-inducible (Perucca et al., 2003). When used in monotherapy, LEV has a negligible cytochrome P450 metabolism (Wright et al., 2013). LEV has a nearly total excretion by the kidneys. There is a good correlation between creatinine clearance and LEV clearance (Perucca et al., 2003). Decreased kidney function in the elderly or sick is known to lead to increased LEV serum levels and less straight forward dosing (Perucca et al., 2003; Hirsch et al., 2007), recommending 30–50% lower dose in the elderly (Sourbron et al., 2018). Conversely, in pregnancy, neonates, and children under 12 years of age there is an increased clearance of LEV (Sourbron et al., 2018). Gender did not produce any difference in LEV pharmacokinetics in other studies (Perucca et al., 2003; Wright et al., 2013; Sourbron et al., 2018).

In the presence of polytherapy, a pooled analysis of the LEV phase III trials showed that, combined with enzyme inducing ASM (EIASM), especially carbamazepine (CBZ), LEV levels decreased by 25%, but this decrease was not considered clinically relevant (Perucca et al., 2003). More recent studies confirmed an increase in LEV clearance in the presence of EIASM range 24–60% (Hirsch et al., 2007; Sourbron et al., 2018), being CBZ the most used EIASM. When comparing individually the different EIASM, CBZ was the EIASM that showed a largest increase in LEV clearance, being 81% higher than that of the monotherapy group (Aldaz et al., 2010). It is, therefore, possible that EIASM induce the enzymatic hydrolysis of LEV, an effect already described for other drugs metabolized by hydrolases (Dahlin et al., 2010).

In contrast, patients on enzyme-inhibitors like Valproic Acid (VPA) had higher LEV levels compared to those receiving other drugs not considered to affect drug-metabolizing enzymes, but these higher levels were not considered clinically relevant (Perucca et al., 2003). In another study from India in real clinical practice, LEV levels were reduced by 56.8% when used with EIASM and increased by 7.8% when associated with VPA (Gupta et al., 2016). Therefore, the pharmacokinetic variability of LEV is wide in all patient groups, additionally there are certain conditions as age, renal function and polytherapy with potent EIASM especially CBZ that influence LEV clearance in a significant way.

Patients treated in real clinical practice have greater heterogeneity, more comorbidities and greater polypharmacy than patients included in clinical trials (Perucca, 2018). The presence of more than a hundred generic medicinal products of LEV in the market is another factor that may contribute increasing the pharmacokinetic variability of LEV in clinical practice (Berg et al., 2006).

TDM data from clinical practice has been used as a tool to study pharmacokinetic variability of drugs in real clinical practice, and the effect of gender, age, renal function, and polypharmacy on serum concentration for several ASM (Johannessen Landmark, C., Bafiu et al.,

2012). To avoid the effect of using different daily doses of the drug in different patients the ratio concentration (serum levels) to dose was used (C/D ratio).

The pharmacokinetic variability of a drug can be expressed with different measures of dispersion of its C/D ratio in a population (range, interquartile range, standard deviation (SD), variance, fold change or coefficient of variation). The coefficient of variation (ratio of the SD to the mean) describes the magnitude of the spread related to the mean of the data as a percentage and has previously been used to express the pharmacokinetic variability of drugs (de Toledo et al., 2021; Arshad et al., 2021).

Clinician awareness of the factors that influence the pharmacokinetic variability of an ASM, as physiological characteristics or polypharmacy may help carry out more targeted treatment and, if possible, increase TDM request in patients that do not respond as expected and guide dose adjustment (Sourbron et al., 2018).

The objective of this study is to describe LEV pharmacokinetic variability in patients with epilepsy in real clinical practice. As a secondary objective the effect on LEV pharmacokinetic variability of gender, age, renal function, and polytherapy will be analyzed, and the way clinicians prescribe based on age and co-medication will be described.

## 2. Methods

### 2.1. Ethical-legal aspects

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of La Princesa University Hospital (Madrid, Spain). All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

### 2.2. Patients

This is a retrospective single center, real world, observational study of adult patients treated with LEV at the Refractory Epilepsy Unit of La Princesa university hospital between 2016 and 2018. They were diagnosed with epilepsy according to the criteria proposed by the ILAE (Fisher et al., 2014), and treated with a stable dose of LEV for at least the 4 weeks prior to the determination of LEV levels in the laboratory of this hospital. Patients were identified through the hospital laboratory list of all patients that had LEV levels tested. All patients had their blood drawn between 8:00 and 9:00 am and had the last LEV dose (half of the daily dose) the night before around 9 pm.

To analyze the influence of other ASM on LEV levels, patients were divided into 4 experimental groups: group a) monotherapy with LEV or polytherapy with ASM without hepatic metabolism (lacosamide, brivaracetam, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, clonazepam, diazepam, zonisamide, topiramate at a dose lower than 200 mg/day, and perampanel at a dose lower than 8 mg/day), group b) polytherapy with LEV and mild EIASM (oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, topiramate at a dose greater than 200 mg/day, and perampanel at a dose greater than 8 mg/day), group c) polytherapy with LEV and potent EIASM (CBZ, phenytoin, primidone, ethosuximide, and phenobarbital), and group d) polytherapy with LEV and another ASM that is an enzyme inhibitor (VPA). If a patient took both potent EIASM and mild EIASM, or both potent EIASM and inhibitors they were included in the potent EIASM group. If they took both mild EIASM and inhibitor, they were included in the inhibitor group. Rescue medications were not considered if not taken daily.

In addition to these groups, we wanted to study CBZ effect on LEV pharmacokinetic variability in our patients and compare it to the effect reported by other authors (Aldaz et al., 2005), and if the pharmacokinetic variability of patients in LEV monotherapy was different from that of patients in polytherapy with ASM without hepatic metabolism. We

analyzed patients on concomitant LEV and CBZ and compared to a control group which consisted of LEV monotherapy patients.

renal function (estimated glomerular filtration), concomitant ASM and LEV dose, LEV concentration (serum levels) and 1 year seizure freedom at the time of the TDM).

2.3. Data collection

The data were collected retrospectively from the electronic medical records of patients coded for subsequent joint analysis (age, gender,

2.4. Therapeutic monitoring and analysis of levetiracetam levels

Blood samples were collected in a tube without additives and

**Table 1**  
Patients treated with Levetiracetam age, gender, seizure freedom and antiseizure medication in the different comedication groups.

	Group a n 74		Group b + Mild inducer n 31	Group c		Group d + Inhibitor (VPA) n = 13	Total n 150
	Monotherapy n 36	+ Non inducer n 38		+ Potent inducer CBZ n 19	+ Potent inducer others n 13		
Age (mean±SD)	45.2 ± 19.0	47.4 ± 17.4	45.6 ± 16.9	51.0 ± 14.5	54.23 ± 16.5	36.9 ± 15.0	46.2 ± 17.6
[Range] (years)	[24-70]	[20-83]	[19-82]	[22-70]	[18-78]	[18-61]	[18-86]
Women (%) (n)	63.9% (23)	60.5% (23)	51.3% (13)	57.9% (11)	53.8% (7)	53.8% (7)	56.0% (8)
1 year seizure freedom (%) (n)	66.7% (24)	51.6% (12)	16.1% (5)	47.4% (9)	15.4% (2)	7.7% (1)	35.3% (53)
<b>Antiseizure medication polytherapy</b>							
<b>Monotherapy</b> (n 36) (24.0%)							
<b>Duotherapy</b> (n 53) (35.3%)		n = 26 LTG 10 LCS 10 PRM< 8 mg ZNS PGB GBP CZP TPM< 200 mg	n = 10 ESL 7 OXC 2 TPM> 200 mg	n = 7 CBZ 7	n = 7 PHT 4 PB 2 ETH 1	n = 3 VPA 3	
<b>Triotherapy</b> (n 44) (29.3%)		n = 11 LCS +LTG (3) LCS (5) + PRM< 8 mg (2) GBP CLB CZP LTG + CZP (2) ZNS +CLB	n = 14 ESL (5) + ZNS PRM LTG BRV CZP OXC (4) + LTG LCS GBP CLB TPM > 200 mg (4) LTG LCS PGB CLB PRM> 8 mg + LTG	n = 10 CBZ (10) + LCS (2) PRM TPM PGB CLB VGB VPA (3)	n = 2 PHT+LTG PB+LCS	n = 7 LCS (2) LTG ESL PRM< 8 mg RFM STR CBZ (3) included in group c	
<b>4 ASM</b> (n 14) (9.3%)			n = 7 ESL (3) + LTG+LCS (2) PRM+TPM OXC (3) + LTG+PRM LCS+PGB PER+TPM TPM> 200 + LTG+PGB	n = 2 CBZ (2) + LTG+CLB LTG+GBP	n = 3 PHT+PB+GBP PB+LTG+ZNS ETH+ZNS+CZP	n = 2 VPA + LCS+LTG LCS+CLB	
<b>5 ASM</b> (n 2) (1.34%)		n = 1 LTG+ZNS+CZP+DZP				n = 1 VPA+ LCS+CLB+DZP	
<b>6 ASM</b> (n 1) (0.67%)					n = 1 PHT+ESL+ LCS+ZNS+ DZP		

PB: Phenobarbital; PGB: Pregabalin; PHT: Phentoin; PRM: Perampanel; CBZ: Carbamazepine; CLB: Clobazam; CZP: Clonazepam; DZP: Diazepam; ESL: Elicarbazepine; ETH: Etosuximide; GBP: Gabapentine; LCS: Lacosamide; LTG:Lamotrigine; OXC: oxcarbamazepine; RFM: Rufinamide; STR: Stiripentol; TPM: Topiramate; VGB: Vigabatrine; VPA: Valproic acid; ZNS: Zonisamide

without separating gel. Drug levels were determined using patient serum. To avoid interference as well as possible absorption of the drug, proteins were precipitated to obtain clean extracts for the subsequent quantification of drug levels.

Serum LEV levels were quantified by HPLC with tandem mass spectrometry. A Shimadzu 8050 triple quadrupole spectrometer equipped with an autosampler, degasser, pump and thermostatic compartment for the column and a method validated by Chromsystems (MasTox® TDM Series A) were used by the clinical laboratory analysis department of the hospital.

Compounds separated by HPLC and ionized by positive electrospray ionization (ESI+) were analyzed using the multiple reaction monitoring method. The range for plasma levels of LEV established as therapeutic by our laboratory is 10–36 mg/L. The recommended daily doses range is 1000–3000 mg/day.

2.5. Statistical analysis

Quantitative variables were analyzed by a descriptive analysis. Categorical variables were analyzed using frequencies and percentages, and the relationship between them was studied using chi squared. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine if the variables followed normal distributions. The relationship between quantitative variables and different groups of categorical variables was established by comparing medians using Kruskal Wallis nonparametric test, and pairwise comparison was made using the Dunn-Bonferroni post hoc test. The association between LEV concentration and C/D ratio with dose, age and renal function were evaluated using Spearman correlation and presented with its correlation coefficient (rho).

Pharmacokinetic variability was established by calculating the coefficient of variation for the plasma C/D ratio (ratio between its standard deviation (SD) and its mean) as described previously. The level of statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ , and SPSS 15.0 was used for the analysis.

3. Results

3.1. Demographic characteristics of patients treated with levetiracetam

One hundred and fifty-one patients were identified from laboratory files being followed at the refractory epilepsy unit and having LEV levels tested. A patient who attested to LEV non-compliance with a level of 0 was excluded from the final analysis; data for 150 patients were analyzed.

The mean age was 46.2 (ranged 18–86 years), and 56% were women. Fifty-three patients (35.3%) had been seizure free for the previous year. Patients were treated with LEV in combination with other 20 ASM. The mean number of ASM taken was 2.3. The clinical data results grouped by treatment are summarized in Table 1.

3.2. Pharmacokinetic variability of levetiracetam

LEV dose (mg/day), LEV concentration (serum levels in mg/L) and LEV C/D ratio did not follow normal distributions. The median LEV dose was  $2000 \pm 1500$  mg/day (median±IQR). Daily dose ranged from 500 to 4000 mg/day. Median LEV concentration was  $17.75 \pm 15.22$  mg/L (median±IQR), range 0.5–72.70 mg/L (Table 2). Seventy-three patients (48.7%) had LEV concentration outside of the recommended range (10–36 mg/L), while 13 patients (8.6%) had LEV doses outside the recommended daily doses range (1000–3000 mg/day).

Of the 13 patients that received doses outside the recommended dose range, 3 of them had LEV levels within the recommended range. Eight of the 9 patients that received doses below 1000 mg/d (2 patients 500 mg/d, 7 patients 750 mg/d) had LEV levels below 10 mg/L, their mean age was 45.4 years (range 22–79 years). Four patients received doses above 3000 mg/d. One of them had LEV levels above 36 mg/L, 2 patients were within the recommended level range and 1 patient had LEV levels below 10 mg/L despite receiving a dose of 4000 mg/d. Their mean age was 29.2 years (range 22–34 years).

Of the 73 patients that had LEV concentration outside of the recommended range (10–36 mg/L), only 10 (13.7%) received LEV doses outside the recommended dose range (1000–3000 mg/d), 8 received doses below 1000 mg/d and had LEV levels below 10 mg/L, 2 received doses over 3000 mg/d of which one had LEV levels below 10 mg/L and another patient had LEV levels above 36 mg/L.

The patients with LEV concentration outside the recommended range that received doses within the recommended range had a mean age of 45.1 years (range 22–79 years) for those with LEV levels below 10 mg/L, and 46.7 years (range 22–63 years) for those with LEV levels above 36 mg/L.

LEV concentration versus LEV dose data of all our patients are presented in Fig. 1. The dispersion of these data shows the pharmacokinetic variability of Levetiracetam in our series, with a median C/D ratio of  $0.0108 \pm 0.00578$  (median±IQR). LEV Pharmacokinetic variability (expressed as the coefficient of variation of the C/D ratio) was 53.6%. There was a significant correlation between daily dose and levetiracetam concentration ( $\rho = -0.534$ ,  $p < 0.01$ ). (Fig. 1). No correlation was found between Levetiracetam C/D ratio and daily dose

Table 2 Patients treated with Levetiracetam Dose (mg/day), Concentration (mg/L) and Concentration/Dose ratio, related to comedication.

	Levetiracetam combined with					Total (n 150)
	Mono Therapy (n = 36) Included in group a	Mono Therapy and Non inducer ASM (n = 74) group a	+Mild inducer (n = 31) group b	+ CBZ (n = 19) Included in potent inducer	+ Potent inducer (n = 32) group c	
LEV dose						
Median	1500*	1500	2000	2000	2000	2000
IQR	± 1000	± 1000	± 1500	± 1500	± 1500	± 1500
LEV concentration (mg/day)						
Median	18.80	19.10	20.00	12.80*	15.25	20.00
IQR	± 14.0	± 14.67	± 17.00	± 10.70	± 17.93	± 18.40
mean	18.80	20.59	22.2	14.8	18.7	16.8
LEV C/D ratio (mg/L)						
Median	0.0128	0.0106	0.0075	0.0064**	0.0075*	0.0079
IQR	± 0.01	± 0.01	± 0.01	± 0.00	± 0.00	± 0.01
mean	0.0126	0.0123	0.0099	0.0068	0.0086	0.0094

\*p < 0.05 and \*\*p < 0.01 are significant compared to the other groups.

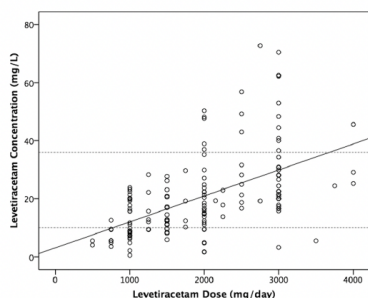


Fig. 1. Correlation between Levetiracetam Dose (mg/day) and Levetiracetam Concentration (mg/L). Pearson's correlation coefficient  $r = 0.559$ ;  $p < 0.01$ . Concentration/Dose data dispersion shows Levetiracetam pharmacokinetic variability. Coefficient of variation of the Concentration/Dose ratio of 53.6%. (— recommended concentration range (10–36 mg/L)).

( $\rho = -0.105$ ;  $p = 0.203$ ) (Fig. 2).

### 3.3. Influence of gender, age, and renal function on levetiracetam pharmacokinetic variability

To study the effect of gender on LEV pharmacokinetic variability LEV doses, LEV concentration (serum levels) and C/D ratio were analyzed separately for women ( $n = 84$ ; 56.0%) and men ( $n = 66$ ; 44.0%) and compared (Table 3). There was no difference in the doses used, LEV concentration or the C/D ratio in relation to gender ( $p < 0.05$ ).

To study the effect of age on LEV pharmacokinetic variability LEV doses, LEV concentration and C/D ratio were analyzed separately for patients younger ( $n = 125$ ) and older than 65 years ( $n = 25$ ) and compared (Table 3). There was a significant increase of 18.1% in the LEV C/D ratio in older patients compared to patients under 65 years of age ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found among LEV daily doses or LEV concentration. Median LEV doses used in the elderly were

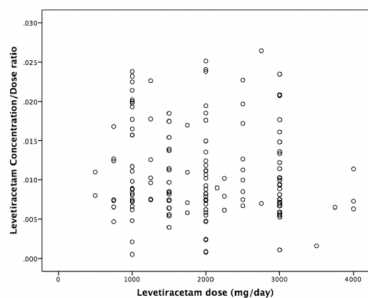


Fig. 2. Correlation between Levetiracetam Concentration/Dose ratio and daily dose (mg/day). Pearson's correlation coefficient  $r = -0.223$ ; not significant ( $p = 0.203$ ). Levetiracetam does not induce its own metabolism.

Table 3  
Patients treated with Levetiracetam Dose (mg/day), Concentration (mg/L) and Concentration/Dose ratio related to gender and age.

	Women $n = 84$ (56.0%)	Men $n = 66$ (44.0%)	Age < 65 years $n = 125$ (83.3%)	Age > 65 years $n = 25$ (16.7%)
LEV dose				
median	2000	2000	2000	1500
IQR	$\pm 1000$	$\pm 1000$	$\pm 1750$	$\pm 1000$
mean	1887	2014	2011	1600
(mg/day)				
LEV concentration				
median	17.65	18.15	18.5	16.5
IQR	$\pm 15.00$	$\pm 16.00$	$\pm 15.85$	$\pm 14.3$
mean	20.23	20.70	20.3	21.3
(mg/L)				
LEV C/D ratio				
median	0.0097	0.0081	0.0085*	0.0113*
IQR	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$	$\pm 0.1$	$\pm 0.1$
mean	0.0109	0.0106	0.0104	0.0127

\* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  are significant compared to the other groups.

20.44% lower than those used in patients under 65 years of age (not significant).

To study the effect of age and renal function on LEV pharmacokinetic variability correlations between those variables and LEV doses, LEV concentration and LEV C/D ratio were studied. There was a correlation between age and C/D ratio ( $\rho = 0.170$ ,  $p < 0.05$ ) and between age and renal function ( $\rho = -0.223$ ,  $p < 0.01$ ). Age and renal function were dependent factors ( $\rho = -0.453$ ,  $p < 0.00$ ). (Fig. 3). No differences in doses used or LEV serum levels in relation to age were shown ( $p < 0.05$ ).

Clinical data (age, gender, one year seizure freedom, renal function) of patients with higher LEV C/D ratio ( $> 0.015$ ) were compared to those of patients with lower LEV C/D ratio ( $< 0.015$ ) (Table 4). No significant difference that could explain the variation was found.

### 3.4. Influence of concomitant use of other ASM on levetiracetam pharmacokinetic variability

To study the influence of other ASM on LEV concentration, patients were classified in four groups depending on their co-medication

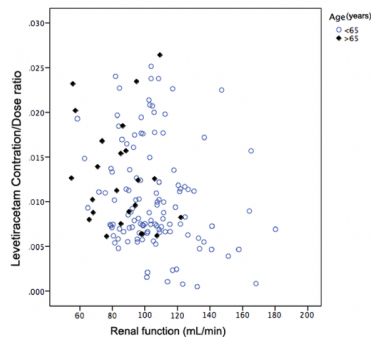


Fig. 3. Correlation between Levetiracetam Concentration/Dose ratio and renal function (mL/min) (◆ older than 65 years). Pearson's correlation coefficient  $\rho = -0.223$ ;  $p < 0.01$ . Age and lower renal function are dependent factors ( $\rho = -0.453$ ,  $p < 0.00$ ).

**Table 4**  
Patients in the high Levetiracetam Concentration/Dose (> 0.015) and in the low Levetiracetam Concentration/Dose (< 0.015) clinical data.

	C/D ratio < 0.015 n = 105 (70%)	C/D ratio> 0.015 n = 45 (30%)	
Gender women n (%)	63 (60%)	21 (46.7%)	*p = 0.132
1 year seizure freedom n (%)	34 (32.4%)	19 (42.2%)	*p = 0.248
Age mean (years)	46.0	52.0	*p= 0.177
Renal function mean (mL/min)	104.0	93.5	*p= 0.350

\*Pearson chi-square  $p > 0.05$  (not different)

\*Mann-Whitney U test  $p > 0.05$  (not different)

(Table 1).

To analyze the effect of the different treatment groups on LEV pharmacokinetic variability LEV C/D ratio were analyzed separately and compared (Table 2). There was no difference in LEV C/D ratio in groups taking monotherapy, polytherapy with ASM without hepatic metabolism, mild IEASM or inhibitors (groups a, b and d).

Patients treated with potent IEASM (group c, 32 patients) had significantly lower LEV C/D ratio than the rest of the groups ( $p < 0.05$ ). When used with potent IEASM, LEV C/D ratio mean (0.0086) decreased by 30.1%, compared to the LEV C/D ratio mean of group a (0.0123) taking monotherapy or polytherapy without inducers.

Patients treated with CBZ (19 patients, included in group e) had significantly lower LEV C/D ratio than the rest of the groups ( $p < 0.01$ ), including patients taking potent IEASM. When used with CBZ, LEV C/D ratio mean (0.0068) decreased by 46.3%, compared to the LEV C/D ratio mean of group a (0.0123) taking monotherapy or polytherapy without inducers.

Patients treated with polytherapy including VPA (group d) had a median  $\pm$  IQR C/D ratio of 0.0079, not significantly different to the rest of the groups. The group of 3 patients taking duotherapy with LEV and VPA had a mean C/D ratio of 0.0127, slightly higher than the rest of the groups (not significant).

Patients on LEV monotherapy (n = 36; 24.0%) included in group a) were on lower doses (median  $\pm$  IQR of 1500  $\pm$  1000 mg/day) than those on polytherapy ( $p < 0.05$ ).

To quantify the effect of polytherapy on LEV pharmacokinetic variability, pharmacokinetic variability was calculated for patients in monotherapy (n = 36) and in polytherapy (n = 114) and compared to the pharmacokinetic variability of the complete series of patients (n = 150). For the monotherapy group LEV pharmacokinetic variability decreased to 47.3% (mean  $\pm$  SD C/D ratio of 0.0123  $\pm$  0.00582) not significant. For the polytherapy group it rose to 54.0% (mean  $\pm$  SD C/D ratio of 0.0103  $\pm$  0.00556) not significant.

#### 4. Discussion

LEV is extensively used in patients with epilepsy, and there is evidence that its pharmacokinetic variability is wider (Johannessen Landmark et al., 2021) than originally thought (Patsalos, 2000). There is still insufficient documentation regarding this variability in different patient groups (Johannessen Landmark, C., Baftiu et al., 2012). There are no conclusive studies on the need to monitor LEV serum levels on clinical practice (Sourbron et al., 2018). We analyzed a real clinical practice series from a refractory epilepsy unit of patients treated with LEV in Southern Europe, where limited studies have been conducted (Aldaz et al., 2018; Silva et al., 2020). This series contains patients with greater heterogeneity and polypharmacy than patients included in clinical trials and in general medical practice.

#### 4.1. Levetiracetam pharmacokinetic variability

We found that the mean plasma levels of LEV followed a linear trend, adjusted to the dose administered. In addition, we did not find a significant difference in the LEV C/D ratio as an effect of gender, as observed in the clinical trials and other studies (Patsalos, 2004; Hirsch et al., 2007).

As other authors have done (Arshad et al., 2021) we choose to express the pharmacokinetic variability of Levetiracetam as a percentage using the coefficient of variation of the C/D ratio (ratio of the SD to the mean) that can be used to compare between drugs and series of patients. We found LEV pharmacokinetic variability to be extensive, as shown by a 53.6% coefficient of variation for LEV C/D ratio, that shows the magnitude of the spread related to the mean. These results are in line with other recent studies in real clinical practice (Sourbron et al., 2018; Johannessen Landmark et al., 2021; Ha et al., 2021) showing a large interindividual difference in LEV pharmacokinetics.

In our study 48.7% of the patients had LEV concentration outside of the recommended range, similar to the 41.5% found in a recent large scale Korean study (Ha et al., 2021). We did not find any correlation between LEV dose and LEV C/D ratio suggesting there is no auto-induction of LEV metabolism, as other authors have shown (Perucca et al., 2003; Patsalos, 2004) (Fig. 2).

As other studies state (Sourbron et al., 2018; Johannessen Landmark et al., 2020; Ha et al., 2021), age and renal function have significant impact on LEV levels, in our study those factors explain half of the variability of LEV C/D ratio. Our results (LEV C/D ratio increased by 18.1% in the elderly group) is concordant with others that argue aged patients may require 20–40% lower dose of LEV to achieve the same serum level (Sourbron et al., 2018) The clinicians treating our patients considered that information and prescribed elderly patients (over 65 years) 20.4% lower doses than young patients, reaching similar LEV levels in both groups.

Comedication with potent IEASM (especially CBZ) decreased LEV C/D ratio in a significant way. This collides with the initial reports (Patsalos, 2000) that were emphasized, and with the belief of most prescribing clinicians. Although later studies have shown a wide pharmacokinetic variability and an increase in LEV clearance in the presence of IEASM range 24–60% (Sourbron et al., 2018) clinicians do not take this information into account when dosing LEV.

We found a LEV C/D ratio 30.1% decrease when used with potent IEASM, compared to the group taking monotherapy or polytherapy without inducers or inhibitors, similar to the 24–37% decrease shown in other studies (Perucca et al., 2003; Patsalos, 2004). When used with CBZ, LEV C/D ratio decreased by 46.3% and produced significantly lower levels of LEV in patients taking CBZ. The mechanisms of this interaction are yet to be investigated, it has been proposed that enzyme inducing drugs could induce the metabolism of LEV, at it has been seen for other drugs metabolized by hydrolases (Dahlén et al., 2010).

Clinicians treating our patients may not be aware of the influence of comedication with LEV and CBZ on LEV pharmacokinetic variability, because mean LEV levels of patients treated with LEV and CBZ (14.8 mg/L) were 27.5% lower than the mean LEV levels of the complete group (20.4 mg/L). Further research has yet to confirm whether this is clinically relevant.

We did not find any difference in C/D ratio in patients who received polytherapy with ASM without hepatic metabolism, mild inducers, or inhibitors, similar to what was found in other clinical studies of the drug (Perucca et al., 2003; Patsalos, 2004; Sourbron et al., 2018).

Some studies saw a small inhibitory effect of VPA on LEV metabolism (Perucca et al., 2003; Gupta et al., 2016). We found a mean LEV C/D ratio of 0.0127 in patients taking duotherapy with VPA and LEV, slightly higher than the rest of patients (not significant). We didn't find this difference in patients taking VPA with more complex polytherapy, as occurs in most of the other studies (Hirsch et al., 2007; Sourbron et al., 2018). This is probably due to the small magnitude of the difference

found by other authors (7.8%) (Gupta et al., 2016), that is masked by the effect of the other ASM, and the low number of patients included in this group.

#### 4.2. Usefulness of determining levetiracetam levels for individualized medicine

LEV plasma levels linear trend adjusted to the dose justifies that TDM may not be necessary to monitor all patients treated with LEV.

Despite this, pharmacokinetic variability of LEV has proven to be extensive (53.6% CV in our study), and the high percentage of patients that had LEV levels outside the recommended range (48.7% of the studied patients), related to only 9.6% receiving doses outside the recommended dose range, reflects this variability and supports the need for LEV TDM in patients in which LEV efficacy or adverse effects are not as expected, as ASM efficacy and adverse effects correlate better to drug levels than to drug dose (Patsalos et al., 2010).

For patients whose epilepsy is refractory to treatment, considering the pharmacokinetic peculiarities of LEV and monitoring LEV levels can aid optimize therapeutic decisions, as already stated by other authors (Jacob and Nair, 2016; Patsalos et al., 2018; Fluckiger et al., 2022). In selected patients (aged, pregnant women, neonates and children, comorbidities, polytherapy with CBZ or other potent IEASM) TDM may contribute to improve LEV effectiveness and safety, identify an individual's optimum concentration, and provide a quality assurance of the treatment.

In addition, TDM monitors medication compliance and detects cases of pseudo refractoriness due to low adherence. In our study one patient had a value of 0 in the levels of all prescribed ASM including LEV. TDM lead to the patient admitting not taking the drugs and to the successful treatment of the patients epilepsy.

#### 4.3. Efficacy of Levetiracetam

Sub therapeutic LEV levels may result in possible loss of clinical efficacy of levetiracetam with poor seizure control (Patsalos et al., 2015). The methodology of this study (retrospective study of patients with LEV levels from a refractory epilepsy unit) is not directed to study efficacy.

We did not find any significant relation between being seizure free for a year and LEV dose or LEV levels. We found more seizure free patients in the monotherapy than in the polytherapy groups. These results are concordant with other study in drug responsive patients in which seizure freedom seemed to be reached at the lower part or at times even below the LEV reference ranges (Aicun-Rapun et al., 2021). In the same study seizure free patients had lower LEV levels than refractory epilepsy patients, reflecting the fact that refractoriness in many patients relates to factors other than ASM, such as the etiology and severity of the epilepsy. Patients with severe epilepsy are treated with combinations of a wider range and number of ASM aiming antiseizure effects outweigh unwanted effects. The development of new treatments targeting the different causes of epilepsy in these patients may help them achieve seizure-freedom (Johannessen Landmark et al., 2021).

#### 4.4. Methodological considerations and study limitations

The design of this study, in which only patients who had LEV levels were studied, is an important bias for the analysis of the efficacy and adverse effects of the drug because for all patients who had early or intolerable adverse effects or a lack of efficacy, the drug was withdrawn early, and therefore levels were not determined.

Only adult patients were included, so we have not studied LEV behavior in pediatric patients. The exact time when the patient took the last LEV dose in relation to the TDM is unknown and this could explain some of the variability, as well as the fact that patients used a variety of generic formulations of LEV. The retrospective nature of the study is a limitation.

## 5. Conclusions

Although the pharmacokinetic variability of LEV in real clinical practice is wider than originally thought, serum LEV levels followed a linear trend as a function of the administered dose, so routine TDM may not be necessary in patients that respond to treatment and do not have adverse effects. In case of treatment failure or adverse effects, LEV TDM may guide the prescription of the correct individual LEV dose for the patient, in addition to assess treatment compliance.

Age and renal function (related to age) must be considered when dosing LEV as they are known to modify LEV clearance. To obtain the same LEV levels, clinicians at our center corrected the doses for the elderly (20.4% reduction in LEV daily dose), so they had similar LEV levels than the rest of the patients.

Co-medication with potent IEASM, especially CBZ, significantly decreased LEV C/D ratio. Clinicians at our center did not consider the co-medication and prescribed similar doses of LEV to these patients as to the others, resulting in 27.5% lower levetiracetam levels in patients treated with carbamazepine. Our clinicians were probably not aware of this interaction. Increasing clinicians' awareness of co-medication interactions with levetiracetam may aid clinical decision making.

#### Conflict of interest statement

M de Toledo has received speaker honorarium from UCB, Bial, Eisai and Exeltis. MC Ovejero-Benito has received research grants from Leo Pharma. E. de la Fuente, C. Ramos, R. Ferreiros-Martinez, I. Muro, A. Vieira Campos, MP. de Toledo, A. Lagares and M. Sobrado declare that they have no conflict of interest.

#### Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### References

- Aicun-Rapun, L., Andre, P., Rossetti, A.O., Decosterd, L.A., Buclin, T., Novy, J., 2021. Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications. *Acta Neurol. Scand.* 144, 202–208. <https://doi.org/10.1111/ane.13450>.
- Aldaz, A., Almueta, N., Viteri, C., 2018. Influence of comedication on levetiracetam pharmacokinetics. *Ther. Drug Monit.* 40, 130–134. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000470>.
- Arshad, U., Taubert, M., Seeger-Nukpezah, T., Ullah, S., Spindeldreier, K.C., Jaehde, U., Hallek, M., Fuhr, U., Vehreschild, J.J., Jakob, C., 2021. Evaluation of body-surface-area adjusted dosing of high-dose methotrexate by population pharmacokinetics in a large cohort of cancer patients. *BMC Cancer* 21, 719. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08443-x>.
- Berg, M.J., Gross, R.A., Haskins, L.S., Zingaro, W.M., Tomaszewski, K.J., 2008. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav.* 13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.06.001>.
- Dahlia, M.G., Wide, K., Ohman, I., 2010. Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr. Neurol.* 43, 231–235.
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C., Engel, J., Foregren, L., French, J.A., Glynn, M., Heffelfinger, D.C., Lee, B.J., Mathern, G.W., Moshé, S., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- Fluckiger, P., Aicun-Rapun, L., Andre, P., Rossetti, A.O., Decosterd, L.A., Buclin, T., Novy, J., 2022. Therapeutic drug monitoring of newer generation antiseizure medications at the point of treatment failure. *Seizure* 94, 66–69. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.11.022>.
- Gupta, V., Gupta, K., Singh, G., Kanahil, S., 2016. An analytical study to correlate serum levels of levetiracetam with clinical course in patients with epilepsy. *J. Neurosci. Rural Pr.* 7 (S1), S31–S36. <https://doi.org/10.4103/09763147.196445>.
- Ha, C., Lee, H.S., Joo, E.Y., Shon, Y.M., Hong, S.B., Seo, D.W., Lee, S.Y., 2021. Levetiracetam therapeutic drug monitoring in a large cohort of Korean Epileptic patients. *Pharm. (Basel)* 14, 826. <https://doi.org/10.3390/ph14090826>.
- Hirsch, L.J., Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Lee, J., Chang, J.T., Resor Jr, S.R., Bazil, C.W., 2007. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 48, 1351–1359.
- Jacob, S., Nair, A., 2016. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic. *Drugs R. D.* 16, 303–316 <http://doi.org/10.1007/s40268-016-0148-6>.

- Johannessen Landmark, C., Baftiu, A., Tyse, I., Valsø, B., Larsson, P.G., Rytter, E., Johannessen, S.I., 2012. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther. Drug Monit.* 34, 440–445. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31825ec389>.
- Johannessen Landmark, C., Johannessen, S.I., Tomson, T., 2012. Host factors affecting antiepileptic drug delivery—pharmacokinetic variability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, 896–910. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.10.003>.
- Johannessen Landmark, C., Johannessen, S.I., Patsalos, N., 2020. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 16, 227–238. <https://doi.org/10.1080/17425253.2020.1724956>.
- Johannessen Landmark, C., Potocká, H., Auvin, S., Wilmshurst, J.M., Johannessen, S.I., Kasteleijn-Nols Trenthé, D., Wirell, E.C., 2021. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia* 62, 857–873. <https://doi.org/10.1111/epi.16849>.
- Patsalos, P.N., 2000. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol. Ther.* 85, 77–85. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(99\)00052-2](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(99)00052-2).
- Patsalos, P.N., 2004. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin. Pharmacokinet.* 43, 707–724. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443110-00002>.
- Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I., Leppik, I.E., Tomson, T., Perucca, E., 2008. Antiepileptic drug-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49, 1239–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>.
- Patsalos, P.N., Spencer, E.P., Berry, D.J., 2018. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther. Drug Monit.* 40, 526–548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>.
- Perucca, E., 2018. From clinical trials of antiepileptic drugs to treatment. *Epilepsia Open* 3, 220–230. <https://doi.org/10.1002/epi4.12239>.
- Perucca, E., Guidal, B.E., Baltes, E., 2003. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 53, 47–56. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00250-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00250-4).
- Perucca, P., Carter, J., Vahle, V., Gilliam, F.G., 2009. Adverse antiepileptic drug effects toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 72, 1225–1229. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000545667.45642.61>.
- Pickrell, W.O., Lacey, A.S., Thomas, R.H., Lyons, R.A., Smith, P.E., Rees, M.I., 2010. Trends in the first antiepileptic drug prescribed for epilepsy between 2000 and 2010. *Seizure* 23, 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.007>.
- Silva, R., Almeida, A., Bicker, J., Gonçalves, J., Carona, A., Silva, A., Santana, I., Sales, F., Falcão, A., Fortuna, A., 2020. Pharmacokinetic monitoring of levetiracetam in Portuguese refractory epileptic patients: effect of gender, weight and concomitant therapy. *Pharmaceutics* 12, 943. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100943>.
- Sourbron, J., Chan, H., Wammes-van der Heijden, E.A., Klarenbeek, P., Wijnen, B.F.M., de Haan, G.J., van der Kuy, H., Everx, S., Majlois, M., 2018. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure* 62, 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>.
- de Toledo, M., Valladares-Salado, L., Cebrian-Escudero, J., Diaz-Perez, C., de la Fuente, E., Ferreiro, R., Sanz-Sanz, E., Vega-Piris, L., Lagares, A., Ovejero-Benito, M. C., Sobrado, M., 2021. Pharmacokinetic variability of eslicarbazepine in real clinical practice. *Epilepsy Behav.* 124, 108284. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108284>.
- Wright, C., Downing, J., Mungall, D., Khan, O., Williams, A., Fonkem, E., Gerrett, D., Aceves, J., Kimani, B., 2013. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol.* 4, 192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00192>.



## Pharmacokinetic variability of eslicarbazepine in real clinical practice



María de Toledo<sup>a,\*</sup>, Laura Valladares-Salado<sup>b</sup>, Jose Cebrian-Escudero<sup>b</sup>, Carolina Diaz-Perez<sup>b</sup>,  
Elisa de la Fuente<sup>b</sup>, Raquel Ferreiros<sup>c</sup>, Elena Sanz-Sanz<sup>c</sup>, Lorena Vega-Piris<sup>d</sup>, Alfonso Lagares<sup>e</sup>,  
María C Ovejero-Benito<sup>f</sup>, Monica Sobrado<sup>g</sup>

<sup>a</sup> *Epilepsy Unit, Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain*

<sup>b</sup> *Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain*

<sup>c</sup> *Department of Clinical Laboratory Analysis, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain*

<sup>d</sup> *Methodology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain*

<sup>e</sup> *Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense Madrid, Instituto de Investigación 1+12 CIBERESP, Spain*

<sup>f</sup> *Clinical Pharmacology Unit, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities, Urbanización Montepríncipe, 28925, Alcorcón, Madrid, Spain*

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 20 June 2021

Revised 4 August 2021

Accepted 17 August 2021

Available online 11 September 2021

#### Keywords:

Epilepsy

Anti-seizure medication

Antiepileptic drugs

Eslicarbazepine acetate

Therapeutic drug monitoring

Pharmacokinetic variability

### ABSTRACT

**Introduction:** Eslicarbazepine acetate (ESL) is a sodium channel blocker indicated for partial-onset seizures with or without secondary generalization, at a single daily dose. There are very few publications on the levels of ESL metabolites in real clinical practice.

**Objective:** To describe the serum levels of licarbazepine (main metabolite of ESL) in patients with refractory epilepsy in real clinical practice. To evaluate the influence of age, sex, and polytherapy on levels and adverse effects.

**Methods:** This study involved a retrospective analysis of patients diagnosed with epilepsy treated with ESL for whom plasma levels of licarbazepine were available, measured by spectrophotometry.

**Results:** Sixty-four patients were included. One patient had licarbazepine levels of 0 (admitted not taking the drug) was not analyzed. Mean licarbazepine levels of 7.66 µg/mL (400 mg/day dose), 16.56 µg/mL (800-mg dose), and 20.80 µg/mL (1200 mg) were significantly different. There was a significant correlation between daily dose and serum levels ( $p < 0.05$ ) and between the concentration/dose ratio and lower to higher doses ( $p < 0.05$ ). Pharmacokinetic variability (coefficient of variation for the concentration/dose ratio) was 33.2%. We found a decrease in the concentration/dose ratio in the 1200 mg/day dose, compared to lower doses. We did not find differences by sex or intake of other antiepileptic inducers or metabolic inhibitors. Fifteen patients (23.8%) had mild nonsymptomatic hyponatremia.

**Conclusion:** These results suggest that it is not necessary to routinely determine licarbazepine levels. In specific cases, licarbazepine levels can be useful to assess adherence to treatment and for personalized dose adjustment.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Epilepsy is one of the most frequent chronic neurological pathologies, and patients have a continued predisposition to suffer epileptic seizures, requiring anti-seizure medication (ASM) over a

long period of time, sometimes lifelong use. Classic ASM are potent inducers or enzymatic inhibitors of cytochromes and glucuronyl-transferases, making the pharmacokinetics of these drugs nonlinear and dependent on individual factors of each patient (metabolic phenotype) and their polypharmacy and produce significant adverse effects that decrease the quality of life of patients [1]. Their plasma concentration–drug dose ratio variability (C/D ratio variability) is high, which makes therapeutic monitoring necessary for dose adjustment in clinical practice.

Research to improve the efficacy and safety of some classic ASM led to, for the group of dibenzazepine carboxamides to which CBZ belongs, the approval of oxcarbazepine (OXC) and, later, eslicar-

**Abbreviations:** ASM, Anti-seizure medication; CBZ, Carbamazepine; ESL, Eslicarbazepine Acetate; HPLC, High-performance liquid chromatography; ILAE, International League Against Epilepsy; OXC, Oxcarbazepine; PB, Phenobarbital; PTH, Pheiniton; VPA, Valproic Acid; SD, Standard deviation.

\* Corresponding author at: Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, C/Diego de León n 62, planta 7, 28006 Madrid, Spain.  
E-mail address: [mtoledo@salud.madrid.org](mailto:mtoledo@salud.madrid.org) (M. de Toledo).

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108284>  
1525-5050/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

bazepine acetate (ESL). They are antiepileptics that act by stabilizing voltage-dependent sodium ion channels in an inactivated state, making neurons less excitable and less prone to repetitive neuronal activation involved in epilepsy [2].

Oxcarbazepine is a prodrug that, when metabolized, produces licarbazepine (also known as 10-hydroxycarbamazepine) in its 2 enantiomers, at a ratio of 4:1 (80% S-licarbazepine or eslicarbazepine and 20% R-licarbazepine) [3,4], and an inactive metabolite, 10,11-dihydroxycarbamazepine, that is involved in the toxicity of the drug [5,6].

For ESL, only S-licarbazepine is metabolized and not the other enantiomer, R-licarbazepine. S-licarbazepine subsequently undergoes conversion to OXC, and a part of this OXC is converted to R-licarbazepine, causing the S-licarbazepine:R-licarbazepine ratio to be 20:1 [7]. Both products are active components, but it has been suggested that S-licarbazepine is less toxic and more efficient at crossing the blood-brain barrier than R-licarbazepine [8,9]. Eslicarbazepine acetate is a weak enzyme inducer and affects fewer enzymes than does CBZ [10,11], producing fewer adverse effects [12]. Eslicarbazepine acetate also has the important advantage of having a long half-life; therefore, only one daily dose is necessary, thus facilitating patient adherence to the drug.

Eslicarbazepine acetate has been used since 2009 in Europe (Zebinix<sup>®</sup>) and since 2013 in the United States (Aptiom<sup>™</sup>) as an adjuvant treatment in adult patients with partial-onset seizures with or without secondary generalization) and since 2017 and 2015, respectively, for the same indication in adults as monotherapy and in children older than 6 years (Europe) and 4 years (United States) as adjuvant treatment. Clinical noninferiority trials demonstrated its efficacy with respect to carbamazepine [9].

The therapeutic monitoring of plasma levels of drugs allows adjusting the dose according to inter- or intraindividual factors in relation to physiological characteristics or polypharmacy and to carry out more targeted treatment [13]. In the clinical trials that led to the approval of ESL, pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses were performed and ESL showed linear pharmacokinetics [14,15]; however, we have only found one study in the literature on ESL levels in patients from real clinical practice [16]. Patients treated in clinical practice have greater heterogeneity, more comorbidities, and greater consumption of other ASM and drugs for different indications than patients included in clinical trials [17].

The determination of licarbazepine levels can be performed using high-performance liquid chromatography (HPLC) [18]. La Princesa Hospital is among the few centers that use this technique. The determination of the levels of the S-licarbazepine enantiomer is very costly; therefore, in real clinical practice, the total levels of racemic licarbazepine (S- and R-together) are determined, corresponding to 90–95% of the active metabolite S-licarbazepine or eslicarbazepine [4].

The objective of this study was to describe serum licarbazepine levels in patients treated with ESL acetate and its association to dose. As a secondary objective the association of licarbazepine levels to demographic variables, and its relation with inducers or inhibitors of metabolism in patients treated with ESL and other ASM would be analyzed.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

This is a retrospective single center uncontrolled real word observational study of 64 adult patients treated with ESL at the Refractory Epilepsy Unit of La Princesa University Hospital between 2016 and 2018, diagnosed with epilepsy according to

the criteria proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) [19] and treated with a stable dose of ESL for at least the 4 weeks prior to the determination of licarbazepine levels in the laboratory of this hospital.

Patients were identified through the hospital laboratory list of all patients that had ESL levels tested.

All patients had the last dose of ESL the night before the blood tests was taken (8:00–9:00 am). To analyze the influence of other ASM on licarbazepine levels, patients were divided into 4 experimental groups: (a) monotherapy with ESL or polytherapy with ASM without hepatic metabolism (levetiracetam, lacosamide, brivaracetam, lamotrigine, and gabapentin), (b) polytherapy with ESL and another ASM that is a potent enzyme inducer (PHT, CBZ, and PB), (c) polytherapy with ESL and another ASM that is a mild enzyme inducer (OXC, topiramate at a dose greater than 200 mg/day, and perampanel at a dose greater than 8 mg/day), and (d) polytherapy with ESL and another ASM that is an enzyme inhibitor (VPA).

### 2.2. Data collection

The data were collected retrospectively from the electronic medical records of patients coded for subsequent joint analysis (age, sex, kidney function, concomitant ASM and ESL dose, levels of licarbazepine, Na and blood cholesterol and 1 year seizure freedom).

Following the reference ranges provided by our laboratory, hyponatremia is considered when plasma sodium levels are below 135 mEq/L and can be classified as mild (between 130 and 134 mEq/L), moderate (between 125 and 129 mEq/L), and severe (below 125 mEq/L).

### 2.3. Therapeutic monitoring and analysis of licarbazepine levels

Serum licarbazepine levels were quantified by HPLC with tandem mass spectrometry. A Shimadzu 8050 triple quadrupole spectrometer equipped with an autosampler, degasser, pump, and thermostatic compartment for the column and a method validated by Chromsystems (MasTox<sup>®</sup> TDM Series A) were used.

The blood samples from the patients for obtaining serum were collected in a tube without additives and without separating gel. To avoid interference as well as possible absorption of the drug, proteins were precipitated to obtain clean extracts for the subsequent quantification of drug levels. Compounds separated by HPLC and ionized by positive electrospray ionization (ESI+) were analyzed using the multiple reaction monitoring method.

The range for plasma levels of licarbazepine established as therapeutic by our laboratory is 10–35 µg/mL.

### 2.4. Statistical analysis

The serum levels of metabolites were analyzed by a descriptive analysis taking measures of central tendency: means or median, and dispersion: standard deviation (SD) and/or interquartile range were used for quantitative variables. Categorical variables were analyzed using frequencies and percentages, and the relationship between them was studied using chi-squared. The normality of the distributions of plasma levels and the plasma concentration/dose ratio was verified by the Kolmogorov–Smirnov test. The relationship between quantitative variables and different groups of categorical variables was established by comparing means using ANOVA, and the differences between groups were assessed using the Bonferroni post hoc test. The relationship between metabolite concentration and dose, and age and concentration/dose ratio were established using simple correlations (Pearson). Pharmacokinetic variability was established by calculating the coefficient of varia-

tion for the plasma concentration/dose ratio (ratio between its SD and its mean). The level of statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ , and SPSS 15.0 was used for the analyses.

2.5. Ethical-legal aspects

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of La Princesa University Hospital (Madrid, Spain). All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments.

3. Results

3.1. Demographic characteristics of patients treated with ESL

We identified from our laboratory files 64 patients having ESL levels tested and being followed at the refractory epilepsy unit. One patient with licarbazepine and other ASM levels of 0 who admitted not taking the medication was not included in the analysis; therefore, data for only 63 patients were analyzed. The mean age was 52.0 years (range 20–78 years), and 27 were women (42.9%). The demographic data and analytical results are summarized in Table 1.

Twelve patients (19.0%) received monotherapy with ESL, 25 (39.7%) received duotherapy, 21 (33.3%) received 3 drugs, and 5 (8%) received 4 drugs. ESL was combined with 11 different ASM (Fig. 1).

The majority of polytherapies (40 patients; 78.4%) consisted of ESL combined with drugs that did not induce or inhibit metabolism. Polytherapy that included enzyme inhibitor ASM was reported for 9 patients (17.7%), and polytherapy that included enzyme inducer ASM was reported for 2 patients (3.9%), one took a mild inducer and other a potent inducer.

3.2. Pharmacokinetic variability of ESL

The mean daily dose of ESL was 949.2 mg/day, the median dose was 800 mg/day, the dose ranged from 200 to 1600 mg/day, and 80.9% of patients received doses of 800 or 1200 mg/day.

Serum concentrations of licarbazepine followed a normal distribution, with a mean  $\pm$  SD of  $17.25 \pm 6.84 \mu\text{g/mL}$ , range 0.5–33.5  $\mu\text{g/mL}$ . The mean  $\pm$  SD licarbazepine levels of the patients in the 400-mg, 800-mg, and 1200-mg dose groups were  $7.66 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$

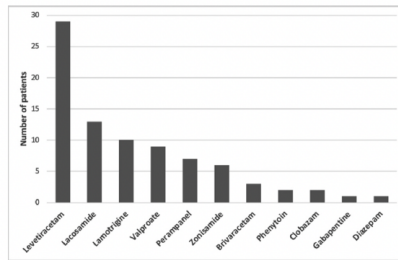


Fig. 1. Patients treated with each ASM associated to ESL.

(below the lower limit of the range established as therapeutic),  $16.56 \pm 4.77 \mu\text{g/mL}$  and  $20.80 \pm 6.83 \mu\text{g/mL}$ , respectively. We found a significant difference among the means of serum licarbazepine levels among the 3 groups of analyzed doses ( $p < 0.05$ ).

Five patients took other doses of ESL: 200 mg ( $n = 1$ ), 1000 mg ( $n = 1$ ), 1400 mg ( $n = 1$ ), and 1600 mg ( $n = 2$ ); their serum licarbazepine levels were 7.7  $\mu\text{g/mL}$ , 10.5  $\mu\text{g/mL}$ , 24.7  $\mu\text{g/mL}$ , 19.3  $\mu\text{g/mL}$  and 16.0  $\mu\text{g/mL}$ , respectively.

Analyzing the entire group of patients, there was a significant linear correlation between dose and serum concentration of licarbazepine ( $r = 0.559$ ,  $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

The pharmacokinetic variability, expressed as the coefficient of variation in the concentration/dose ratio (ratio between its SD and its mean) was 33.2%.

A decrease in the concentration/dose ratio was found in patients who received higher doses of ESL ( $r = -0.364$ ,  $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

We did not find any difference in the doses used, the levels of licarbazepine or the concentration/dose ratio in relation to sex or kidney function (creatinine clearance) ( $p < 0.05$ ).

3.3. Influence of age and dose of ESL on licarbazepine levels

People older than 65 years (13 patients; 20.6%), who are not usually included in clinical trials, were compared with those younger than 65 years ( $n = 50$ ; 79.4%); we found differences

Table 1  
Patients treated with ESL demographic data, natremia, and cholesterolemia, related to ESL dose.

	Eslicarbazepine acetate dose (mg/day)				Total (n = 63)
	400 (n = 7)	800 (n = 25)	1200 (n = 26)	Other (n = 5)	
Age (median)	55.9	55.8	48.54	43.75	52.0
[Range] (years)	[24–70]	[22–78]	[20–77]	[34–60]	[20–78]
Women (%)	42.3%	40.0%	50.0%	20.0%	42.9%
(N)	(3)	(10)	(13)	(1)	(27)
1 year seizure freedom (%)	14.3%	16.0%	15.3%	40%	17.5%
(N)	(1)	(4)	(4)	(2)	(11)
Hyponatremia		36.0%	23.1%		23.8%
Na < 135 mEq %	0	(9)	(6)	0	(15)
(n)		4.0%			1.6%
Na < 130 mEq %	0		0	0	(1)
(n)					
Hypercholesterolemia		36.0%	4.6%	20%	33.3%
Total cholesterol >200 mg/dl %	28.6%	(9)	(9)	(1)	(21)
(n)	(2)	4.0%	15.4%		7.9%
Total cholesterol > 240 mg/dl %	0	(1)	(4)	0	(5)
(n)					

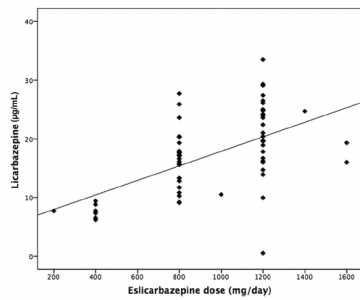


Fig. 2. Relation between ESL daily dose (mg/day) and Licarbazepine plasma concentration (µg/mL). Pearson's correlation coefficient  $r = 0.559$ ;  $p < 0.01$ .

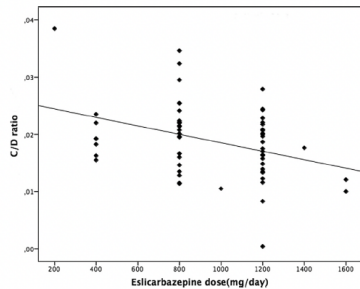


Fig. 3. Relation between concentration/dose ratio and ESL daily dose (mg/day). Pearson's correlation coefficient  $r = -0.346$ ;  $p < 0.05$ .

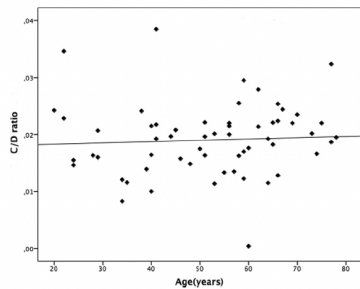


Fig. 4. Relation between concentration/dose ratio and age. The C/D ratio tend to be higher in patients over 65 years  $p = 0.1$ .

between the doses used, with the mean  $\pm$  SD dose being  $830 \pm 256.2$  mg/d and  $979 \pm 319.5$  mg/d, respectively, and medians of 800 (interquartile range 200–1000 mg/day) and 1200 mg/day (interquartile range 400–1200), respectively. Despite the difference in dose, the mean concentration of licarbazepine levels in the 2 groups (older than 65 years and younger than 64 years) was 17.56 µg/mL and 17.30 µg/mL, respectively. The concentration/dose ratio had a trend to be elevated in those older than 65 years, without reaching statistical significance in our series ( $p = 0.1$ ) (Fig. 4).

### 3.4. Natrema and cholesterolemia

We analyzed 2 of the analytical variables that are more frequently altered in patients who are being treated with carboxamides: natrema and cholesterolemia (Table 1).

A total of 23.8% of patients ( $n = 15$ ) presented hyponatremia ( $\text{Na} < 135$  mEq/L).

In this study, there were no patients with severe hyponatremia ( $< 125$  mEq/L). There was one case of moderate asymptomatic hyponatremia (129 mEq/L) in a patient (1.6%) taking 800 mg/day ESL. Restricted water consumption and increased salt intake were recommended, with a subsequent return to normal natrema level.

Mild asymptomatic hyponatremia (between 130 and 134 mEq/L) was found in 22.2% of patients, corresponding to 0%, 36.0% and 19.2% in the 400-, 800-, and 1200-mg dose groups, respectively. In no case was hyponatremia a reason for stopping treatment with ESL.

The mean sodium levels were 140.67 mEq/L in the 400-mg dose group, 137 mEq/L in the 800-mg dose group, and 139.63 mEq/L in the 1200-mg dose group.

One-third of the studied patients ( $n = 21$ ) had hypercholesterolemia (total cholesterol level above 200 mg/dL, based on the value accepted by our laboratory). Five patients (7.9% of the total) had severe hypercholesterolemia (total cholesterol above 240 mg/dL), 4 of whom were in the 1200-mg dose group (25.4% of this group) and one (4%) in the 800-mg group.

### 3.5. Influence of concomitant use of other ASM on licarbazepine levels

To analyze the influence of other ASM on licarbazepine levels, 58 patients who took the most frequently used doses of ESL (400 mg/d, 800 mg/d and 1200 mg/d) were included.

The use of concomitant ASM was evaluated as a dichotomous variable, depending on whether the patients took any of the ASM included in our different categories (potent inducers, mild inducers or inhibitors): 1 patient (1.72%) took a potent metabolism inducer (dose of 800 mg/day); 1 (1.72%) took a mild inducer (dose of 1200 mg/day), and 9 (15.5%) took inhibitors, of whom 5 (8.6%) took doses of 800 mg and 4 (6.9%) took doses of 1200 mg. The remaining 47 patients (81.0%) received monotherapy or polytherapy with ESL and drugs that did not modify metabolism.

The different dose groups were analyzed independently, and the differences in means among the different plasma levels and those who took or did not take drugs that induce or inhibit metabolism were evaluated. Differences were not significant for any group ( $p < 0.05$ ).

## 4. Discussion

### 4.1. Licarbazepine pharmacokinetic variability

We analyzed the licarbazepine levels in a series of patients receiving ESL in real clinical practice from a refractory epilepsy unit; this series contains patients with greater heterogeneity and

polypharmacy than patients included in clinical trials. We found that the mean plasma levels of licarbazepine followed a linear trend, adjusted to the dose administered. In addition, we found no modification to this linear trend in patients who received polytherapy with other ASM with respect to other patients in the same dose group. We did not find a significant difference in the ratio licarbazepine levels/dose as a function of age, creatinine clearance or sex, as also observed in clinical trials [14].

Clinical studies of the drug [15,1,10] showed certain changes in ESL levels in relation to polytherapy with other ASM inducers or enzyme inhibitors. In our study in real clinical practice, similar to 1 other study in real clinical practice that we know of [16], we did not find these changes, although most of the patients in our group were treated with ASM that do not influence metabolism; this reflects current clinical practice on the use of ASM.

We found a significant decrease in the concentration/dose ratio between patients who received 1200 mg/day and those who received 400 mg/day and 800 mg/day, a result that may be due to some autoinduction of ESL metabolism at the highest doses and has not been previously reported.

Despite the linear trend for the pharmacokinetics of licarbazepine levels, the results of this study indicate wide interindividual pharmacokinetic variability with a coefficient of variation for the concentration/dose ratio of 33.2%. Other studies have also found extensive interindividual pharmacokinetic variability [16]; therefore, pointing to the need for individualization of treatment where licarbazepine levels in specific patients may be useful.

#### 4.2. Usefulness of determining licarbazepine levels for personalized medicine

For individual patients whose epilepsy is refractory to treatment, determining ASM levels can aid in personalized therapeutic decisions [20]. On the one hand, such information can help in evaluations of adherence to treatment and in the detection of cases of pseudorefractoriness due to low adherence. On the other hand, in the absence of adverse effects and if a patient continues with epileptic seizures, having licarbazepine level below the upper limit of the recommended range allows the clinician to increase the dosage while searching for a better treatment to control epilepsy. In the same way, drug levels below the lower value of the recommended range can justify a lack of efficacy and direct the clinician to increase the dose.

In our study, one patient had a value of 0 in the levels of all prescribed ASM including ESL. Therapeutic drug monitoring led to the patient admitting not taking the drugs and to the successful treatment of her disease.

The pharmacokinetic variability of licarbazepine levels is broad, as it occurs with most ASM; therefore, monitoring levels allows to optimize clinical care in patients whose epilepsy is refractory, as already stated by other authors [21].

#### 4.3. Efficacy and adverse reactions

The methodology of this study (retrospective study of patients with licarbazepine levels from a refractory epilepsy unit) is not directed to study efficacy or adverse reactions.

We did not find any significant relation between being seizure free for a year and ESL dose or licarbazepine levels. This reflects the fact that refractoriness in many of our patients relates to factors other than ASM, as the etiology of the epilepsy.

Asymptomatic hyponatremia was the most frequent analytical alteration (23.8% of patients) but had little clinical relevance because it was well tolerated and did not lead to withdrawing ESL in any case.

In another series of patients treated with ESL in real clinical practice, hyponatremia was present in 10% of patients [22] and 36% of patients [16]. In our study, no patient was found to have severe hyponatremia (sodium levels <125 mEq/l), which was reported in 1–1.5% of patients in other series [23].

In this study, because patients were treated with polytherapy combined with other ASM and with other drugs (antihypertensives, diuretics, antidepressants, etc.) and analytical results prior to the initiation of ESL were not available for all patients, it was not possible to attribute hyponatremia to ESL alone.

Hypercholesterolemia was found in one-third of the sample, and the highest values were found in the 1200-mg dose group. As hypercholesterolemia is very prevalent in the Spanish population, i.e., approximately 30–51% [24], and there were no tests conducted prior to ESL treatment, we cannot determine if what we observed in our study was related to ESL.

#### 4.4. Methodological considerations and study limitations

The design of this study, in which only patients who had licarbazepine levels were studied, is an important bias for the analysis of the efficacy and adverse effects of the drug because for all patients who had early intolerable adverse effects or a lack of efficacy, the drug was withdrawn early, and therefore levels were not determined.

The retrospective nature of the study is a limitation. It was not possible to assess analytical results prior to taking ESL for all of our patients; therefore, we cannot assess to what extent the analytical alterations found were associated with ESL.

The low percentage of patients who received concomitant treatment with enzyme-inducing drugs means that we cannot draw conclusions about their interaction with ESL.

## 5. Conclusions

We believe that the routine analysis of serum ESL metabolite licarbazepine levels is not necessary in real clinical practice because despite being patients with greater comorbidities and polypharmacy than those included in clinical trials, serum licarbazepine levels follow a linear trend as a function of the administered dose. The magnitude of the effect of the concomitant use of other ASM (mostly noninducing or inhibiting enzymes) on serum licarbazepine levels does not seem to be clinically relevant and does not justify the need for dose adjustment in most patients.

On the other hand, the pharmacokinetic variability of licarbazepine is vast, with a coefficient of variation for the concentration/dose ratio of 33.2%; therefore, for isolated cases in which the clinical response is not the expected, the monitoring of levels allows personalized medicine and the use of higher doses than usual to improve efficacy in patients with refractory epilepsy at the usual doses, and the use of lower doses for patients with adverse effects at the usual doses. The determination of levels of this drug is a good tool for the assessment of adherence to treatment.

#### Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Conflict of interest statement

MC Ovejero-Benito has received research grants from Leo Pharma. M de Toledo has received speaker honorarium from Bial. L Valladares Salado, J Cebrián Escudero, C. Díaz-Pérez, E. de la

Fuente, R. Ferreiros, Elena Sanz, L. Vega-Pirís, A. Lagares and M. Sobrado declare that they have no conflict of interest.

## References

- [1] Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009;72:1223-9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000254567.45642.8a>.
- [2] Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI, Bonifácio MJ, Palma N, Whyment A, et al. Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: A comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology* 2015;89:122-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.09.008>.
- [3] Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine acetate: a new improvement on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs R D* 2017;17:329-39. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0197-5>.
- [4] Hainzl D, Parada A, Soares-da-Silva P. Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(+)- and R(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy carbamazepine. *Epilepsy Res* 2001;44:197-206. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(01\)00231-5](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00231-5).
- [5] Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50:454-63. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01946>.
- [6] Elger C, Balser M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: A double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:497-504. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00984.x>.
- [7] Elger C, Balser M, Falcão A, Vaz-da-Silva M, Nunes T, Almeida L, et al. Pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine at steady state in healthy volunteers. *Epilepsia* 2013;54:1453-61. <https://doi.org/10.1111/epi.12242>.
- [8] Ben-Menachem E, Gabbai AA, Huffnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89:278-85. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.01.014>.
- [9] Singh RP, Asconapé JJ. A review of eslicarbazepine acetate for the adjunctive treatment of partial-onset epilepsy. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011;3:179-87. <https://doi.org/10.4137/jcnsd.s4888>.
- [10] Banach M, Borowicz KK, Czuczwar SJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of eslicarbazepine for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:639-48. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1021886>.
- [11] Kerr BM, Thummel KE, Warden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, et al. Human liver carbamazepine metabolism role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol*. 1994;47:1969-79. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90071-x](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90071-x).
- [12] Ley M, Príncipe A, Jiménez-Conde J, Rocamora R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests. *Epilepsy Res* 2015;115:147-52. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.06.013>.
- [13] Jacob S, Nair A. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R D*. 2016;16:303-16. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0148-5>.
- [14] Gidal RE, Jacobson MP, Ben-Menachem E, Carreño M, Blum D, Soares-da-Silva P, et al. Exposure-safety and efficacy response relationships and population pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Acta Neurol Scand* 2018;138:203-11. <https://doi.org/10.1111/ane.12950>.
- [15] Falcão A, Figueira E, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics, drug interactions and exposure-response relationship of eslicarbazepine acetate in adult patients with partial-onset seizures: Population pharmacokinetic and pharmacokinetic pharmacodynamic analyses. *CNS Drugs* 2012;26:79-91. <https://doi.org/10.1155/14159979-00000000-00000>.
- [16] Svendsen T, Brodtkorb E, Reimers A, Molden E, Sætre E, Johannessen SI, et al. Pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate-A national approach to the evaluation of therapeutic drug monitoring data and clinical outcome. *Epilepsy Res* 2017;129:125-31. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.12.001>.
- [17] Perucca E. From clinical trials of antiepileptic drugs to treatment. *Epilepsia Open* 2018;3:220-30. <https://doi.org/10.1007/s41222-018-0000-0>.
- [18] Tuzimski T, Petruczyński A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drug monitoring (TDM). *Molecules* 2020;25:4016. <https://doi.org/10.3390/molecules25174026>.
- [19] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. IAAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- [20] Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine, Part 1: Therapeutics. *Pharm Ther* 2010;35:560-76.
- [21] Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16:227-38. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1724936>.
- [22] Gama H, Vieira M, Costa R, Graça J, Magalhães LM, Soares-da-Silva P. Safety profile of eslicarbazepine acetate as add-on therapy in adults with refractory focal-onset seizures: from clinical studies to 6 years of post-marketing experience. *Drug Saf* 2017;40:1231-40. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0528-4>.
- [23] Rocamora R. A review of the efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in the management of partial-onset seizures. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:178-86. <https://doi.org/10.1177/1756285615589711>.
- [24] Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the First Decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS Study. *Rev. Española Cardiol. (English Ed)*. 2011; 64:295-304. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2010.11.005>.

## ANEXO III



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 26 de noviembre de 2021

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** tras evaluar la respuesta a la Aprobación Condicionada del siguiente proyecto de investigación:

**TÍTULO:** Estudio descriptivo de los niveles plasmáticos de levetiracetam en pacientes con epilepsia

**TIPO:** Proyecto de investigación (LIB 14/2007)

**CODIGO:** N/A

**Nº EudraCT:** N/A

**Nº de Registro:** 4649

**Investigador Principal:** María de Toledo Heras (Servicio de Neurología)

**Promotor:** N/A

**CEIm:** Hospital Universitario La Princesa

**Centros Participantes:** Hospital Universitario La Princesa

**DECISIÓN TOMADA:** Aprobación (23-11-21, acta CEIm 21/21)

#### DOCUMENTOS GENERADOS:

- Descriptivo niveles de LEV en unidad de epilepsia version 3.0; 22 nov 21

Este **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos** considera que tanto el **proyecto de investigación** como la **Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado** (si la hubiese) **son ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

ORTEGA  
GOMEZ MARIA  
DEL MAR -  
52114122D

Firmado digitalmente por ORTEGA  
GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Nombre de reconocimiento (DN):  
c=ES,  
serialNumber=IDCES-52114122D,  
givenName=MARIA DEL MAR,  
sn=ORTEGA GOMEZ DEL MAR  
GOMEZ MARIA DEL MAR - 52114122D  
Fecha: 2021.11.26 14:39:37 +01'00'

**Fdo.: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA DEL CEIm**

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Madrid, a 11 de marzo de 2019

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 07-03-2019 (acta 05/19) después de evaluar la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

3693 A\_signed.pdf

**TÍTULO:** Estudio descriptivo de los niveles de 10-OH-Carbazepina en pacientes en tratamiento con Zebinix. Versión enviada 05-03-2019.

**TIPO:** TFG

**CODIGO:** N/A

**Nº EudraCT:** N/A

**Nº de Registro:** 3693

**Investigador Principal:** Estudiante: Laura Valladares Salado. Directora y Co-Directora: María de Toledo Heras, Mónica Sobrado Sanz (Neurología).

**Promotor:** N/A

**CEIm:** Hospital Universitario de La Princesa

**Centros Participantes:** Hospital Universitario de La Princesa

**Decisión tomada:** Aprobación (7-03-19, acta CEIm 05/19)

Este **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos** considera que el **proyecto de investigación es ética y metodológicamente aceptable**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Firmado por ORTEGA GOMEZ MARIA DEL  
MAR - 52114122D el día 11/03/2019  
con un certificado emitido por AC  
FNMT Usuarios

**Fdo.: Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
**SECRETARIA CEIm**

## **IX-BIBLIOGRAFIA**

1. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433-43. doi: 10.1136/jnnp.61.5.433. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(6):679.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi: 10.1159/000503831.
3. Novy J, Belluzzo M, Otávio Caboclo L, Catarino C.B, Yogarajah M, Martinian L, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience *Brain* 2013;136 (10): 3187-3199 [doi.org/10.1093/brain/awt117](https://doi.org/10.1093/brain/awt117).
4. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? Scott R.A, Lhatoo S.L, Sander J.W. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79 (4):344-351).
5. Gwatkin DR, Guillot M, Heuveline P. The burden of disease among the global poor. *Lancet*. 1999;354:586–589.
6. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *ScientificWorldJournal*. 2015; 2015:602710. doi: 10.1155/2015/602710.
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-68
8. Gwatkin R. The global burden of disease. *Lancet*. 1997;350:141 (letter).
9. Reddy KS. The burden of disease among the global poor. *Lancet*. 1999;354: 1477–1478 (letter).
10. Bertolote JM. Epilepsy as a public health problem — the role of the World Health Organization and of cooperation between WHO and nongovernmental organizations. *Tropical and Geographical Medicine*. 1994;46 (3): S28–S30.
11. Beghi E. GBD 2016 Epilepsy collaborative group. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(4):357-375. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)

12. Fisher RS, van Emde Boas W, 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(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
14. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M.B, French J, Guilhoto L, et al. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017 doi: 10.1111/epi.13709
15. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
16. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
17. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
18. Cerulli Irelli E, Orlando B, Salamone EM, Fisco G, Barone FA, Morano A, et al. High rates of early remission pattern in adult-onset compared with earlier-onset idiopathic generalized epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure*. 2022;94:52-56. doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.019.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*.2010;51:1069–77.
20. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance - Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020;168:107790. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107790.
21. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):965-72. doi: 10.1212/wnl.41.7.965.
22. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2005;181:36-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00507.x.

23. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2000 Mar;41(3):342-51. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00166.x.
24. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam F.G. Adverse antiepileptic drug effects toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009;72:1223-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61
25. Herranz, J.L. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos? *Revista de Neurología*, 2004; 38(2): 167-72.
26. Kerr, B., Thummel, K., Wurden, C., Klein, S., Kroetz, D., González, F.J., et al. Human liver carbamazepine metabolism: Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochemical Pharmacology* 1994;47 (11): 1969-79.
27. Löscher, W., Klein, P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 35, 935–963 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
28. Rudzinski LA, Vélez-Ruiz NJ, Gedzelman ER, Mauricio EA, Shih JJ, Karakis I. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *Journal of Investigative Medicine* 2016;64:1087-1101.
29. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018;18(4):260-268. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.260.
30. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005;9(15):1-157, iii-iv. doi: 10.3310/hta9150.
31. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3) :279.  
Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study
32. Engel Jr. J. What can we do for people with drug resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg lecture. *Neurology* 2016; 87(23): 2483-9.
33. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.
34. Engel J Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2019 Oct 1;21(5):391-409. doi: 10.1684/epd.2019.1091.

35. Carreño M, Aparicio J, Sierra A, Aceituno A, Pintor L, Bargallò N, et al. Are patients referred for presurgical evaluation drug resistant according to the new consensus definition? A study in a tertiary center. *Epilepsy Res.* 2012;98:277–80.
36. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology.* 2003 28;60(2):186-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000031792.89992.ec.
37. Choi H, Carlino R, Heiman G, et al. Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. *Epilepsy Res* 2009; 86: 224-7.
38. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel Jr. J. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75: 699-704.
39. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
40. Engel Jr. J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-30.
41. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med* 2017; 377: 1639-47
42. Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004;45(6):695-714. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x.
43. 38. Engel Jr.J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurology. *Neurology* 2003;60:538-47.
44. Botta JS, Suller Marti A, Burneo JG, Parrent AG, MacDougall KW, McLachlan RS, et al. Role of resective surgery in patients older than 60 years with therapy-resistant epilepsy. *J Neurosurg.* 2021:1-8. doi: 10.3171/2021.9.JNS211037.
45. Pressler RM, Seri S, Kane N, Martland T, Goyal S, Iyer A, et al. Consensus-based guidelines for Video EEG monitoring in the pre-surgical evaluation of children with epilepsy in the UK. *Seizure.* 2017;50:6.
46. Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2021 Dec;21(6):481-491. doi: 10.1136/practneurol-2019-002341.

47. Cambier DM, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Video-EEG monitoring in patients with hippocampal atrophy. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(4):231.
48. Gonzalez-Martinez A, Planchuelo-Gómez Á, Vieira Campos A, Martínez-Dubarbie F, Vivancos J, De Toledo-Heras M. Perceived quality of life (QOLIE-31-P), depression (NDDI-E), anxiety (GAD-7), and insomnia in patients with epilepsy attended at a refractory epilepsy unit in real-life clinical practice. *Neurol Sci.* 2021:1–10. doi: 10.1007/s10072-021-05595-3.
49. Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, McGonigal A. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav.* 2017;75:18-24. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.016.
50. Silva B, Canas-Simião H, Cordeiro S, Velosa A, Oliveira-Maia AJ, Barahona-Corrêa JB. Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;100(Pt A):106525. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106525. Ep.
51. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross, J.H, Elger J, et al, ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55:475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
52. Liimatainen SP, Raitanen JA, Ylinen AM, Peltola MA, Peltola JT. The benefit of active drug trials is dependent on aetiology in refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(7):808-12. doi: 10.1136/jnnp.2007.132811. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1086.
53. Dubey D, Pittock S, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia* 2019;60(2):367-369. Doi 10,1111/epi.14649
54. Velasco TR, Zanello PA, Dalmagro CL, Araújo D Jr, Santos AC, Bianchin MM, et al. Calcified cysticercotic lesions and intractable epilepsy: a cross sectional study of 512 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):485-8. doi: 10.1136/jnnp.2005.078675.
55. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia.* 2011 ;52 Suppl 2:3-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x.
56. Higurashi N, Broccoli V, Hirose S. Genetics and gene therapy in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2021; 27:108043. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108043.
57. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.

58. McEneaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: From genetics through to targeted drug therapies. *Adv Genet.* 2019;103:91-118. doi: 10.1016/bs.adgen.2018.11.003.
59. Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet Neurol.* 2020;19(1):93-100. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30269-8.
60. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc.* 1996 Jun;71(6):570-5. doi: 10.4065/71.6.570. PMID: 8642886.
61. Jain P, Andrade D, Donner E, Dyment D, Prasad AN, Goobie S, Boycott K, Lines M, Snead OC. Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci.* 2019 Jan;46(1):7-13. doi: 10.1017/cjn.2018.341.
62. Jehi L, Braun K. Does etiology really matter for epilepsy surgery outcome? *Brain Pathol.* 2021 Jul;31(4):e12965. doi: 10.1111/bpa.12965.
63. Seong MJ, Choi SJ, Joo EY, Shon YM, Seo DW, Hong SB, Hong SC. Surgical outcome and prognostic factors in epilepsy patients with MR-negative focal cortical dysplasia. *PLoS One.* 2021 Apr 14;16(4):e0249929. doi: 10.1371/journal.pone.0249929.
64. Sun JJ, Perera B, Henley W, Angus-Leppan H, Sawhney I, Watkins L, et al. Epilepsy related multimorbidity, polypharmacy and risks in adults with intellectual disabilities: a national study. *J Neurol.* 2022. doi: 10.1007/s00415-021-10938-3.
65. Calderon-Garcidueñas AL, Mathon B, Lévy P, Bertrand A, Mokhtari K, Samson V, et al. New clinicopathological associations and histoprognostic markers in ILAE types of hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2018;28(5):644-655. doi: 10.1111/bpa.12596. Erratum in: *Brain Pathol.* 2019 Jul;29(4):584.
66. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain.* 2009;132(Pt 10):2822-30. doi: 10.1093/brain/awp182.
67. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–1329.
68. Hoffmann L, Blümcke I. Neuropathology and epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol.* 2022. doi: 10.1097/WCO.0000000000001030.
69. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General

Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997;38(1):31-46. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x.

70. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):450-8. doi: 10.1136/jnnp.70.4.450.

71. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, Schachter S, Wheless J, Doyle W, Vale FL. Putting it all together: Options for intractable epilepsy: An updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. *Epilepsy Behav*. 2018;88S:33-38. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.030.

72. Kwon CS, Neal J, Telléz-Zenteno J, Metcalfe A, Fitzgerald K, Hernandez-Ronquillo L, et al.; CASES Investigators. Resective focal epilepsy surgery - Has selection of candidates changed? A systematic review. *Epilepsy Res*. 2016;122:37-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.007.

73. Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, Castana L, Consales A, D'Orio P, et al. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia*. 2017;58 Suppl 1:66-72. doi: 10.1111/epi.13687.

74. Wu C, Schwalb JM, Rosenow JM, McKhann GM 2nd, Neimat JS. The American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgery*. 2022;90(2):155-160. doi: 10.1227/NEU.0000000000001799.

75. Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM, Marks WJ, Garcia PA. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Bilateral Independent Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(7):954-956.

76. Zhou JJ, Chen T, Farber SH, Shetter AG, Ponce FA. Open-loop deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: a systematic review of clinical outcomes over the past decade (2008–present). *Neurosurg Focus*. 2018; 45(2): E5.

77. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, et al. Revising the "Rule of Three" for inferring seizure freedom. *Epilepsia*. 2012;53(2):368-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03355.x.

78. Khoo A, de Tisi J, Mannan S, O'Keeffe AG, Sander JW, Duncan JS. Seizure outcomes in people with drug-resistant focal epilepsy evaluated for surgery but do not proceed. *Epilepsy Res*. 2021;178:106822. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106822.

79. Cascino GD. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:79-84. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01930.x.

80. Medel-Matus JS, Orozco-Suárez S, Escalante RG. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Psychiatric comorbidities, age, and gender. *Epilepsia Open*. 2021 Dec 30. doi: 10.1002/epi4.12576.
81. Aguirre C, Quintas S, Ruiz-Tornero AM, Alemán G, Gago-Veiga AB, de Toledo M, et al. Do people with epilepsy have a different lifestyle? *Epilepsy Behav*. 2017;74:27-32. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.006.
82. Anzellotti F, Dono F, Evangelista G, Di Pietro M, Carrarini C, Russo M, et al. Psychogenic Non-epileptic Seizures and Pseudo-Refractory Epilepsy, a Management Challenge. *Front Neurol*. 2020;11:461. doi: 10.3389/fneur.2020.00461.
83. Abad F, Novalbos J. Impacto estratégico de la Medicina individualizada. Implicaciones en la clínica de la farmacogenética. *Rev admin sanitaria siglo XXI*. 2008;4:601-612.
84. Wiegand G, May TW, Lehmann I, Stephani U, Kadish NE. Long-term treatment with everolimus in TSC-associated therapy-resistant epilepsies. *Seizure*. 2021;93:111-119. doi: 10.1016/j.seizure.2021.10.011.
85. Hill SF, Meisler MH. Antisense Oligonucleotide Therapy for Neurodevelopmental Disorders. *Dev Neurosci*. 2021;43(3-4):247-252. doi: 10.1159/000517686.
86. Perucca P, Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res*. 2019;152:18-30. doi: 10.1.
87. Trowbridge S, Poduri A, Olson H. Early diagnosis and experimental treatment with fenfluramine via the Investigational New Drug mechanism in a boy with Dravet syndrome and recurrent status epilepticus. *Epileptic Disord*. 202;23(6):954-956. doi: 10.1684/epd.2021.1345.
88. Levite M, Goldberg H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. *Front Immunol*. 2022;12:762743. doi: 10.3389/fimmu.2021.762743.
89. López F.J, Villanueva V, Fallip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J.M. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Ediciones SEN 2020. Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-17372-96-5.
90. Díaz-Negrillo A. Influence of Sleep and Sleep Deprivation on Ictal and Interictal Epileptiform Activity, *Epilepsy Research and Treatment*, 2013, Article ID 492524. <https://doi.org/10.1155/2013/492524>
91. R. Rocamora, J. C. Sánchez-Álvarez, and J. Salas-Puig, "The relationship between sleep and epilepsy," *Neurologist*, vol. 14, no. 6, pp. S35–S43, 2008.
92. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*. 2007;69(19):1823.

93. Okudan ZV, Özkara Ç. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:327-337. doi:10.2147/NDT.S107669.
94. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51:1177.
95. Lee Y.K, Ah Y.M, Choi Y.J, Cho Y.S, Kim K.J, Lee J.Y. Antiepileptic drug adherence and persistence in children with epilepsy attending a large tertiary care children's hospital. *Epileptic Disorders*. 2016;18(4):408-417. doi:10.1684/epd.2016.0871
96. Jain P, Smith ML, Speechley K, Ferro M, Connolly M, Ramachandranair R, et al. Seizure freedom improves health-related quality of life after epilepsy surgery in children. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(5):600-608. doi: 10.1111/dmcn.14390.
97. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):465-76. doi: 10.1038/nrneurol.2016.98.
98. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336.
99. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1282-93. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x.
100. Schulz J, Beicher A, Mayer G, Oertel WH, Knake S, Rosenow F, et al. Counseling and social work for persons with epilepsy: observational study on demand and issues in Hessen, Germany. *Epilepsy Behav*. 2013;28(3):358-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.027.
101. Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1059
102. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012;53(6):1104.
103. Gandy M, Modi AC, Wagner JL, LaFrance WC Jr, Reuber M, Tang V, et al. Managing depression and anxiety in people with epilepsy: A survey of epilepsy health professionals by the ILAE Psychology Task Force. *Epilepsia Open*. 2021;6(1):127-139. doi: 10.1002/epi4.12455.
104. Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and

major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav.* 2016;57(Pt A):211.

105. Devinsky O. Clinical uses of the quality-of-life in epilepsy inventory. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 4:S39-S44.

106. Aldenkamp A.P. Cognitive impairment in epilepsy: State of affairs and clinical relevance. *Seizure.* 2006;15(4):219-20.

107. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) - A Tertiary Care Center Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(1):40-50. doi: 10.4103/aian.AIAN\_663\_19.

108. McDonald CR, Busch RM, Reyes A, Arrotta K, Barr W, Block C, Hessen E, et al. Development and application of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC-CoDE): Initial results from a multi-center study of adults with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology.* 2022. doi: 10.1037/neu0000792.

109. Moguilner S, Birba A, Fino D, Isoardi R, Huetagoyena C, Otoyá R, et al. Structural and functional motor-network disruptions predict selective action-concept deficits: Evidence from frontal lobe epilepsy. *Cortex.* 2021;144:43-55. doi: 10.1016/j.cortex.2021.08.003.

110. van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure.* 2006;15(4):227-34. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.019.

111. Ulate-Campos A, Fernández IS. Cognitive and Behavioral Comorbidities: An Unwanted Effect of Antiepileptic Drugs in Children. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(4):320-330. doi: 10.1016/j.spen.2017.10.011.

112. García-Peñas JJ, Fournier-Del Castillo MC, Domínguez-Carral J. Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos [Epilepsy and cognition: the role of antiepileptic drugs]. *Rev Neurol.* 2014;58 Suppl 1:S37-42..

113. Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(2):e112-e120. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000874.

114. Nakken EI, Grinde F, Vaaler A, Drange OK, Brodtkorb E, Sæther SG. Epilepsy and other seizure disorders in acute psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):626. doi: 10.1186/s12888-021-03619-y.

115. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmaco-resistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia.* 2017;58(7):1268-1276. doi: 10.1111/epi.13781.

116. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav.* 2016;61:282-286. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.022.
117. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res.* 2016; 106:72-86. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.014.
118. Di Marco R, Hallemans A, Bellon G, Ragona F, Piazza E, Granata T, et al. Gait abnormalities in people with Dravet syndrome: A cross-sectional multi-center study. *Eur J Pediatr Neurol.* 2019;23(6):808-818. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.09.010.
119. Sorg AL, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *J Neurol.* 2022. doi: 10.1007/s00415-022-11008-y.
120. McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Branford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure.* 2006;15(6):376-86. doi: 10.1016/j.seizure.2006.04.002.
121. Ware TL, Huskins SR, Grinton BE, Liu YC, Bennett MF, Harvey M, et al. Epidemiology and etiology of infantile developmental and epileptic encephalopathies in Tasmania. *Epilepsia Open.* 2019;4(3):504-510. doi: 10.1002/epi4.12350.
122. Helbig I, Ellis C. Personalized medicine in genetic epilepsies – possibilities, challenges, and new frontiers *Neuropharmacology.* 2020-172
123. Edward K.L, Cook M, Stephenson J, Giandinoto J.A. The impact of brief lifestyle self-management education for the control of seizures. *British Journal of Nursing* 2019;28:6. doi.org/10.12968/bjon.2019.28.6.348
124. Szałwińska, K., Cyuńczyk, M., Kochanowicz, J. Witkowska A.M. Dietary and lifestyle behavior in adults with epilepsy needs improvement: a case-control study from northeastern Poland. *Nutr J* 2021;20:62. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00704-6>
125. Quintana M, Fonseca E, Sánchez-López J, Mazuela G, Santamarina E, Abaira L, Álvarez-Sabin J, Toledo M. The economic burden of newly diagnosed epilepsy in Spain. *Epilepsy Behav.* 2021 Dec;125:108395. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108395.
126. Beghi E, Frigeni B, Beghi M, De Compadri P, Garattini L. A review of the costs of managing childhood epilepsy. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(1):27-45. doi: 10.2165/00019053-200523010-00003.

127. Quigg M, Bazil CW, Boly M, et al. Proceedings of the Sleep and Epilepsy Workshop: Section 1 Decreasing Seizures: Improving Sleep and Seizures, Themes for Future Research. *Epilepsy Currents*. 2021;21(3):204-209. doi:10.1177/15357597211004566
128. Jonesa R.M, Butlera J.A, Thomasa V.A, Pevelera R.C. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006; 17:504-508. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.06.003>
129. Al-aqueel S, Gershuni O, Al-sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 2. 1465-1858. doi.org//10.1002/14651858
130. Sabaté, E & World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003 World Health Organization. ISBN 92 4 154599 2. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66984>
131. Åkerblad A.C, Bengtsson F, Ekselius L, von Knorring L. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners, *International Clinical Psychopharmacology*. 2003; 18:347-354
132. Iskedjian M, Einaronson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther*. 2002;24(2):302-16. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85026-3.
133. O' Rourke G, O' Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure*. 2017;45:160-168. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.006..
134. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):145-53.
135. Jefferys JG. Models and mechanisms of experimental epilepsies. *Epilepsia*. 2003;44(S12):44-50.
136. Han H, Mann A, Ekstein D, Eyal S. Breaking bad: The structure and function of the blood-brain barrier in epilepsy. *AAPS J*. 2017;19(4):973-88.
137. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(1):68-82.
138. Shih JJ, Tatum WO, Rudzinski LA. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:285-93. doi: 10.2147/TCRM.S37317.

139. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology*. 2000;55(12):1780-4. doi: 10.1212/wnl.55.12.1780..
140. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Ment Health Clin*. 2016;6(1):8-20. doi:10.9740/mhc.2015.01.008
141. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):164-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735e7.
142. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? *Ther Drug Monit*. 2002;24(1):74-80.
143. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2020 Jun;19(6):544-556. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30035-1.
144. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, Lyons RA, Smith PE, Rees MI. Trends in the first antiepileptic drug prescribed for epilepsy between 2000 and 2010. *Seizure*. 2014;23(1):77-80. doi:10.1016/j.seizure.2013.09.007
145. Gambardella A, Tinuper P, Acone B, Bonanni P, Coppola G, Perucca E. Selection of antiseizure medications for first add-on use: A consensus paper. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108087. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108087.
146. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714.
147. Calderón Romero M, Arce Portillo E, López Lobato M, Muñoz Cabello B, Blanco Martínez B, Madruga Garrido M, et al. Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors. *An Pediatr*. 2018;89(3):176-182. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.10.012.
148. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol*. 2017;8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505.
149. Lerche, H. Drug-resistant epilepsy — time to target mechanisms. *Nat Rev Neurol* 16, 595–596 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00419-y>
150. Nickels KC, Wirrell EC. Stiripentol in the Management of Epilepsy. *CNS Drugs*. 2017;31(5):405-416. doi: 10.1007/s40263-017-0432-1.
151. Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, Specchio N, Nabbout R, Thiele EA, Gubbay O, The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020 1;22(1):1-14. doi: 10.1684/epd.2020.1141.

152. Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, Striano P, Verrotti A. Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2020;34(10):1001-1007. doi: 10.1007/s40263-020-00755-z.
153. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
154. Colasante G, Lignani G, Brusco S, Di Berardino C, Carpenter J, Giannelli S, et al. Cas-Based Scn1a Gene Activation Restores Inhibitory Interneuron Excitability and Attenuates Seizures in Dravet Syndrome Mice. *Mol Ther*. 2020;28(1):235-253. doi: 10.1016/j.yjmthe.2019.08.018.
155. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):367-383. doi: 10.1684/epd.2016.0880.
156. Lamouret V, Kurth C, Intravooth T, Steinhoff BJ. Is the anticonvulsant activity of levetiracetam dose-dependent? *Seizure*. 2020;83:197-202. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.031.
157. Aicua-Rapun I, Andre P, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications. *Acta Neurol Scand*. 2021;144(2):202-208. doi: 10.1111/ane.13450.
158. Lazaridis KN, McAllister TM, Babovic-Vuksanovic D, Beck SA, Borad MJ, Bryce AH, et al. Implementing individualized medicine into the medical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Mar;166C(1):15-23. doi: 10.1002/ajmg.c.31387.
159. 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(7):1239-76.
160. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-548. doi: 10.1097/FTD.0000000000000546.
161. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery—Pharmacokinetic variability. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012;64(10): 896-910. doi:10.1016/j.addr.2011.10.003
162. Tuzimizki T, Petruczynik, A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules* 2020; 25:4016. <http://doi.org/10.3390/molecules25174026>

163. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:271-280. doi: 10.2147/DDDT.S154388.
164. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(3):191-204.
165. Salih MR, Bahari MB, Shafie AA, Hassali MA, Al-Lela OQ, Abd AY, Ganesan VM. Cost-effectiveness analysis for the use of serum antiepileptic drug level monitoring in children diagnosed with structural-metabolic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013 Mar;104(1-2):151-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.09.012.
166. Thangaratnam S, Marlin N, Newton S, et al. AntiEpileptic drug monitoring in PREgnancy (EMPIRE): a double-blind randomized trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess.* 2018;22(23):1-152.
167. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(8):627-45
168. Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs -safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia.* 2018;59 (7): 1273-1281
169. Perucca E, Guidal 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. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00250-4.
170. Perucca, E. From clinical trials of antiepileptic drugs to treatment. *Epilepsia Open* 2018;3, 220–230. doi.org/10.1002/epi4.12239
171. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27(2):129-38. doi: 10.1016/j.pupt.2014.01.005.
172. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur Respir Rev.* 2018;26;27(149):180080. doi: 10.1183/16000617.0080-2018. PMID: 30257909
173. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
174. Johannessen Landmark C, Heger K, Lund C, Burns ML, Bjørnvold M, Sætre E, et al. Pharmacokinetic Variability During Long-Term Therapeutic Drug Monitoring of

Valproate, Clobazam, and Levetiracetam in Patients With Dravet Syndrome. *Ther Drug Monit.* 2020;42(5):744-753. doi: 10.1097/FTD.0000000000000781

175. Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, Valsø 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(4):440-5. doi: 10.1097/FTD.0b013e31825ee389.

176. Johannessen Landmark C, Johannessen C.I, Patsalos P.N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2020;16:3, 227-238, DOI: 10.1080/17425255.2020.1724956

177. López-Jaramillo C, Díaz-Zuluaga, AM, de Leon J, Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. Guía de consenso de expertos para la monitorización terapéutica de drogas en neuropsicofarmacología. *Psiquiatría Biológica* 2020;27(3): 83-95. DOI: 10.1016/j.psiq.2020.07.003

178. Jacob S, Nair A. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs in R and D.* 2016;16:303-316. doi.org/10.1007/s40268-016-0148-6

179. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008;71(20):1572-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9.

180. Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2008;30(2):173-80. doi: 10.1097/FTD.0b013e318167d11b.

181. Fohner AE, Rettie AE, Thai KK, Ranatunga DK, Lawson BL, Liu VX, et al. Associations of CYP2C9 and CYP2C19 Pharmacogenetic Variation with Phenytoin-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Clin Transl Sci* 2020;13:1004–1009; <https://doi.org/10.1111/cts.12787>

182. Soranzo N, Goldstein DB, Sisodiya SM. The role of common variation in drug transporter genes in refractory epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(8):1305-12. doi: 10.1517/14656566.6.8.1305.

183. Cárdenas-Rodríguez N, Carmona-Aparicio L, Pérez-Lozano DL, Ortega-Cuellar D, Gómez-Manzo S, Ignacio-Mejía I. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep.* 2020;21(4):1685-1701. doi: 10.3892/mmr.2020.10999.

184. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1126-33. doi: 10.1056/NEJMoa1009717.

185. Smith RL, Haslemo T, Refsum H, Molden E. Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid—a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1099-104.
186. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab*. 2014 Feb;15(2):209-17. doi: 10.2174/1389200215666140130124910.
187. 184B. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(4):574-581. doi: 10.1002/cpt.1004.
188. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-309. doi: 10.1002/cpt.2008
189. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, LLerena A, López-López M. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(3):165-176.
190. Smith RL, Haslemo T, Chan HF, Refsum H, Molden E. Clinically relevant effect of UGT1A4\*3 on lamotrigine serum concentration is restricted to postmenopausal women – A study matching therapeutic drug monitoring and genotype data from 534 patients. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):567-71.
191. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, Crane E, Lewis K, Pierre SS. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):96-114. PMID: 34092825
192. Tlusta E, Handoko KB, Majoie M, Egberts TC, Vlcek J, Heerdink ER. Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials. *Epilepsia*. 2008;49(8):1479-80.
193. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Methodologies used to identify and characterize interactions among antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(3):281-92
194. Vogenberg F.R., Barash, C.I., Pursel, M. Personalized Medicine, Part 1: Theranostics. *Pharmacy&Therapeutics* 2010;35, 560–576.
195. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & Therapeutics* 85 (2000) 77-85.

196. Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018 Feb 22;667:40-46. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.012. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28111355.
197. Patsalos PN, Zugman M, Lake C, James A, Ratnaraj N, Sander JW. Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: A comparison of free nonprotein-bound concentrations. *Epilepsia*. 2017;58(7):1234-43.
198. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:27-39.
199. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis*. 2014;72B:217-23.
200. Sveinsson O, Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging*. 2014;31(9):671-5.
201. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology*. 2009;73(17):1388-93.
202. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology*. 2009;72(10):911-4.
203. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105.
204. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(4):427-445. doi: 10.1007/s40262-019-00845-2.
205. Gómez-Alonso J, Kanner AM, Herranz JL, Molins A, Gil-Nagel A. Risks and benefits of generic antiepileptic drugs. *Neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1):S66-72. doi: 10.1097/01.nrl.0000340793.61037.09.
206. Arshad U, Taubert M, Seeger-Nukpezah T, Ullah S, Spindeldreier KC, Jaehde U, et al. Evaluation of body-surface-area adjusted dosing of high-dose methotrexate by population pharmacokinetics in a large cohort of cancer patients. *BMC Cancer*. 2021;21(1):719. doi: 10.1186/s12885-021-08443-x.
207. Arroyo S, Crawford P. Safety profile of levetiracetam. *Epileptic Disord*. 2003; 5 (Suppl 1): S57–S63
208. Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten S.B, Singh S, Sajobi T.T, et al. Prediction Tools for Psychiatric Adverse Effects After Levetiracetam

- prescription. *JAMA Neurol.* 2019;76(4):440-446. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4561.206
209. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD010224.
210. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400–5
211. Lyseng-Williamson K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs* 2011; 25:901-5. doi: 10.2165/11208340-000000000-00000.
212. Nei SD, Wittwer ED, Kashani KB, Frazee EN. Levetiracetam pharmacokinetics in a patient receiving continuous venovenous hemofiltration and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 2015;35:127–30. doi.org/10.1002/phar.1615.
213. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.
214. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Apr;25(2):508-536. doi: 10.1212/CON.0000000000000715.
215. Keppra®. Ficha técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Mayo 2022. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00146010/FT\\_00146010.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00146010/FT_00146010.html)
216. Patsalos P.N. *Pharmacology & Therapeutics.* 2000; 85:77-85 Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics.
217. Aldaz A, Alzueta N, Viteri C. Influence of Comedication on Levetiracetam Pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 2018;40(1):130-134. doi: 10.1097/FTD.0000000000000470.
218. Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, Klarenbeek P, Wijnen BFM, de Haan GJ, van der Kuy H, Evers S, Majoie M. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure.* 2018;62:131-135. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.004.
219. Wright C, Downing J, Mungall D, Khan O, Williams A, Fonkem E, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol* 2013;4:192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00192>.

220. Van Dijkman SC, Rauwé WM, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacokinetic interactions and dosing rationale for antiepileptic drugs in adults and children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(1):97-111. doi: 10.1111/bcp.13400.
221. Gupta V, Gupta K, Singh G, Kaushal S. An Analytical Study to Correlate Serum Levels of Levetiracetam with Clinical Course in Patients with Epilepsy. *J Neurosci Rural Pract*. 2016;7(Suppl 1):S31-S36. doi: 10.4103/0976-3147.196445.
222. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, Siatouni A, Siarava E, Verentzioti A, Kyritsis AP, Patsalos PN. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure*. 2017;48:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.012.
223. Chhun S, Jullien V, Rey E, Dulac O, Chiron C, Pons G. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1150-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x.
224. Sinha J, Karatza E, Gonzalez D. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine and levetiracetam during adjunctive antiepileptic therapy in children and adolescents. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 23. doi: 10.1002/psp4.12750.
225. Bilbao-Meseguer I, Barrasa H, Asín-Prieto E, Alarcia-Lacalle A, Rodríguez-Gascón A, Maynar J, et al. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam and Dosing Evaluation in Critically Ill Patients with Normal or Augmented Renal Function. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1690. doi: 10.3390/pharmaceutics13101690.
226. López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):372-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.04.006.
227. Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline. National Institute for health and care excellence. 2012 [www.nice.org.uk/guidance/cg137](http://www.nice.org.uk/guidance/cg137)
228. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach J.P, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397:1363-1374.
229. Zebinix ® Ficha técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Mayo 2022. [cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09514017/FT\\_09514017.html](http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09514017/FT_09514017.html)
230. Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures. *Drugs R D*. 2017 Sep;17(3):329-339. doi: 10.1007/s40268-017-0197-5.

231. Hainzl, D., Parada, A., Soares-da-Silva, P. Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(+)- and R(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy carbamazepine. *Epilepsy Research* 2001; 44:197-206
232. Elger, C., Halász, P., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; 50: 454-63.
233. Elger, C., Bialer, M., Cramer, J.A., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Eslicarbazepine acetate: A double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizure. *Epilepsia* 2007;48: 497-504.
234. Elger, C., Bialer, M., Falcão, A., Vaz-Da-Silva, M., Nunes, T., Almeida, L., et al. Pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine at steady state in healthy volunteers. *Epilepsia* 2013;54, 1453–1461. <https://doi.org/10.1111/epi.12242>
235. Ben-Menachem, E., Gabbai, A.A., Hufnagel, A., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89, 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.01.014>
236. Singh, R.P., Asconapé, J.J. A review of Eslicarbazepine Acetate for the adjunctive treatment of partial-onset epilepsy". *Journal of Central Nervous System Disease* 2011; 3:179-187.
237. Banach, M., Borowicz, K.K., Czuczwar, S.J. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of eslicarbazepine for the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015;11, 639–648. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1021686>
238. Ley, M., Principe, A., Jiménez-Conde, J., Rocamora, R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests. *Epilepsy Res* 2015;115:147–152. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.013>
239. Gidal, B.E., Jacobson, M.P., Ben-Menachem, E., Carreño, M., Blum, D., Soares-da-Silva, P., et al. Exposure-safety and efficacy response relationships and population pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Acta Neurol. Scand* 2018;138, 203–211. <https://doi.org/10.1111/ane.12950>
240. Falcão, A., Fuseau, E., Nunes, T., Almeida, L., Soares-Da-Silva, P. Pharmacokinetics, drug interactions and exposure-response relationship of eslicarbazepine acetate in adult patients with partial-onset seizures: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses. *CNS Drugs* 2012;26, 79–91. <https://doi.org/10.2165/11596290-000000000-00000235>

241. Svendsen, T., Brodtkorb, E., Reimers, A., Molden, E., Sætre, E., Johannessen, et al. Pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate – A national approach to the evaluation of therapeutic drug monitoring data and clinical outcome. *Epilepsy Research* 2017;129:125-131.
242. Bialer, M., Soares-Da-Silva, P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia* 2012;53(6):935-46. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03519.x>
243. Silva R, Almeida A, Bicker J, Gonçalves J, Carona A, Silva A, et al. Pharmacokinetic Monitoring of Levetiracetam in Portuguese Refractory Epileptic Patients: Effect of Gender, Weight and Concomitant Therapy. *Pharmaceutics*. 2020 Oct 1;12(10):943. doi: 10.3390/pharmaceutics12100943
244. Patsalos P.N Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):707-24. doi: 10.2165/00003088-200443110-00002.
245. 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
246. Vogenberg F.R., Barash, C.I., Pursel, M. Personalized Medicine, Part 1: Theranostics. *Pharmacy&Therapeutics* 2010;35, 560–576
247. Johannessen Landmark C, Potschka H, Auvin S, Wilmshurst JM, Johannessen SI, Kasteleijn-Nolst Trenité D, et al. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*. 2021 Apr;62(4):857-873. doi: 10.1111/epi.16849.
248. Gama, H., Vieira, M., Costa, R., Graça, J., Magalhães, L.M., Soares-da-Silva, P. Safety Profile of Eslicarbazepine Acetate as Add-On Therapy in Adults with Refractory Focal-Onset Seizures: From Clinical Studies to 6 Years of Post-Marketing Experience. *Drug Saf*2017;40, 1231–1240. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0576-4>
249. Cramer J.A., Roy A., Burrell A, Fairchild C.J., Fuldeore M.J., Ollendorf D.A., et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions, Value in Health. 2008; 11: 44-47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>