

Utilidad potencial de levetiracetam como terapia de inicio en epilepsia infantil

J.J. García-Peñas, J. Domínguez Carral y E. Pereira Bezanilla

Resumen

Introducción. Levetiracetam (LEV) es un fármaco antiepileptico de amplio espectro eficaz en terapia añadida en crisis epilépticas parciales y generalizadas del niño y del adulto. Los estudios recientes publicados han demostrado también la eficacia de LEV en monoterapia de inicio en la epilepsia del adulto y del adolescente. Sin embargo, se desconoce cuál es la eficacia real y la tasa de retención de la monoterapia de inicio con LEV en el niño*. El propósito de este trabajo es conocer mejor el perfil de eficacia y seguridad de la monoterapia con LEV en epilepsia infantil.

Pacientes y métodos. La monoterapia con LEV se inició en 75 pacientes (43 varones y 32 mujeres, con edades comprendidas entre 2 meses y 18 años [mediana: 6,5 años]). En 45 casos, se trataba de epilepsias parciales y, en 30, de epilepsias generalizadas. La dosis inicial de LEV fue de 10 mg/kg/día, con aumentos cada 1-2 semanas hasta un máximo de 100 mg/kg/día, según eficacia y tolerabilidad.

Resultados. Cincuenta y cinco pacientes (73,3%) presentaron $\geq 50\%$ de reducción de frecuencia de crisis, incluyendo 40 casos (53,3%) que quedaron libres de crisis. Se recogieron efectos adversos en 29 niños (38,6%), siendo la somnolencia (24%) el efecto secundario más frecuente. El LEV se retiró en 10 casos (13,3%) por irritabilidad.

Conclusiones. LEV es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento con monoterapia de inicio en lactantes, niños y adolescentes, tanto en epilepsias parciales como en epilepsias generalizadas, con una adecuada tasa de retención a largo plazo.

Palabras clave: Eficacia. Epilepsia. Levetiracetam. Monoterapia. Niños. Tolerabilidad.

*Indicaciones aprobadas de Levetiracetam en España: ver página 84.

Abstract

Introduction. Levetiracetam (LEV) is a broad spectrum antiepileptic drug with well defined efficacy as add-on therapy in partial and generalised seizures in adults and children. Some recently published reports have demonstrated the efficacy of LEV as monotherapy in adults and adolescents patients with newly diagnosed naive epilepsy. However, the efficacy and long-term continuation rate of LEV monotherapy is currently unknown in the pediatric population. The purpose of this study is to know the efficacy and safety of LEV monotherapy for children with epilepsy.

Patients and methods. LEV monotherapy was started in 75 patients (43 men, 32 women, aged 2 months to 18 years [median 6.5 years]). Of these, 45 had focal-onset epilepsies and 30 had generalized epilepsies. Starting dose of LEV was 10 mg/kg/day, increased every 1-2 weeks by 10 mg/kg up to a maximum of 100 mg/kg/day, depending on efficacy and tolerability.

Results. Fifty five (73.3%) patients had a $\geq 50\%$ seizure reduction including forty (53.3%) patients who became seizure-free. Adverse events were referred in 29 (38.6%) patients, being somnolence (24%) the most frequent side effect reported. The drug was withdrawn in 10 (13.3%) patients because of intolerable neuropsychiatric symptoms.

Conclusions. LEV monotherapy is a safe and effective alternative for infants, children and adolescents with recently diagnosed focal or generalized epilepsy. In this study LEV monotherapy had a high retention rate. (Kranion. 2011;8:80-4)

Corresponding autor: Juan-José García-Peñas, jgarciape.hnjs@gmail.com

Key words: Children. Efficacy. Epilepsy. Levetiracetam. Monotherapy. Tolerability.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Levetiracetam (LEV) es un fármaco de amplio espectro antiepileptico con un perfil de eficacia y seguridad bien definido como terapia añadida en las epilepsias parciales y generalizadas del adulto y del niño¹⁻⁴.

Por otra parte, existe además experiencia preliminar con el empleo de este fármaco en monoterapia en las epilepsias parciales y generalizadas de adultos y adolescentes⁴⁻¹⁰.

La buena tolerabilidad global y el perfil farmacocinético favorable de LEV, con mínima ligazón a proteínas plasmáticas, ausencia de metabolismo hepático y la posibilidad de administrar el fármaco en sólo dos tomas diarias, hacen muy atractivo el empleo de LEV en monoterapia en el niño¹¹.

La experiencia acumulada con el recientemente publicado estudio EULEV (*Efficacité et Utilisation du Lévétiracetam En Vie réelle*) sobre monoterapia con LEV en la epilepsia del adulto¹² confirma el excelente balance entre eficacia y seguridad y la alta tasa de retención de este fármaco. En el referido estudio, la tasa de retención al año era del 83,5%, con hasta un 46,8% de pacientes libres de crisis durante al menos 6 meses.

Sin embargo, existe aún muy poca información sobre la eficacia y seguridad de la monoterapia inicial con LEV en el niño y sobre la tasa de retención de pacientes tras más de 1 año de tratamiento con este fármaco.

El objetivo de este trabajo es describir la eficacia, la seguridad y la tasa de retención de la monoterapia de inicio con LEV en niños con epilepsia de reciente diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de 75 pacientes (43 varones y 32 mujeres), con edades comprendidas entre los 2 meses y los 18 años (mediana: 6,5 años), portadores de epilepsias parciales o generalizadas de reciente diagnóstico, que fueron tratados con monoterapia de inicio con LEV. Los pacientes fueron seguidos durante un total de 2 años tras el inicio de la terapia con LEV.

En todos los pacientes analizamos: edad, sexo, tipo de crisis epiléptica y síndrome epiléptico, etiología de la epilepsia, factores neurológicos y sistémicos asociados, porcentaje de reducción de frecuencia de crisis, efectos adversos y tasa de retención a los 6, 12 y 24 meses del inicio del tratamiento.

Se encontró una etiología sintomática en 32 casos (42,6%), incluyendo malformaciones del sistema nervioso central (7 casos), síndromes neurocutáneos (2 casos), vasculitis sistémicas (2 casos), patología oncológica (6 casos), anomalías cromosómicas (3 casos), metabolopatías congénitas (6 casos) y secuelas de asfixia perinatal (6 casos). Se refería más de un tipo semiológico de crisis epiléptica en 30 pacientes (40%).

En 45 casos (60%), se trataba de epilepsias parciales (idiopáticas: 15; criptogénicas: 13; secundarias: 17) y, en 30 (40%), de epilepsias generalizadas (idiopáticas: 9; criptogénicas: 6; secundarias: 15).

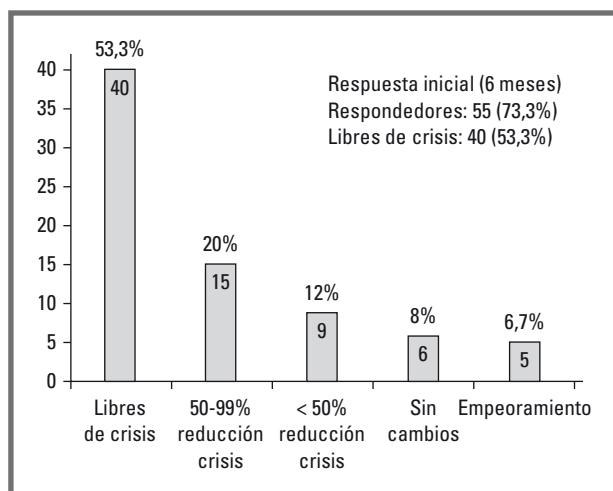


FIGURA 1. Eficacia global de la monoterapia con LEV en el niño (n = 75).

La dosis inicial de LEV fue de 10 mg/kg/día, con aumentos cada 1-2 semanas hasta una dosis final de 30-100 mg/kg/día (mediana: 42 mg/kg/día), según eficacia y tolerabilidad.

En todos los pacientes se realizó monitorización de escalas de calidad de vida de epilepsia en niños (CAVE) antes de iniciar la terapia con LEV y a los 6, 12 y 24 meses de comenzar el tratamiento. En 25 pacientes, se realizaron tests psicométricos y psicopedagógicos antes de iniciar tratamiento y a los 12 meses de instaurar LEV.

En 21 pacientes, se controlaron además los niveles plasmáticos de LEV en valle.

RESULTADOS

Eficacia global de la terapia

Tras los primeros 6 meses de tratamiento, 55 pacientes (73,3%) presentaban ≥ 50% de reducción de frecuencia de crisis, incluyendo 40 casos (53,3%) que quedaron libres de crisis. Por otra parte, nueve pacientes (12%) experimentaron menos del 50% de reducción de frecuencia de crisis, seis casos (8%) no tuvieron cambios significativos, y cinco (6,7%) presentaron un aumento paradójico de crisis (Fig. 1).

Eficacia según tipo de crisis epiléptica

En los niños con crisis parciales complejas, el 77% de los pacientes tratados fue etiquetado como respondedor (≥ 50% de reducción de frecuencia de crisis), siendo esta cifra del 82% en las crisis parciales simples, del 75% en las crisis parciales secundariamente generalizadas, del 44% en las crisis atónicas, del 42% en las crisis tónicas generalizadas, del 68% en las crisis tonicoclónicas generalizadas, del 86% en las crisis mioclónicas, del 30% en las ausencias y del 50% en los espasmos epilépticos.

TABLA 1. Eficacia de la monoterapia con LEV según el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico (n = 75)

Tipo de epilepsia	Número pacientes	Respondedores	Libres de crisis
Epilepsias focales	45	33 (73,3%)	25 (55,5%)
Idiopáticas	15	13 (86,6%)	13 (86,6%)
Rolándicas	11	9 (81,8%)	9 (81,8%)
Panayiotopoulos	3	3 (100%)	3 (100%)
Gastaut	1	1 (100%)	1 (100%)
Criptogénicas	13	8 (61,5%)	6 (46%)
Secundarias	17	12 (70,5%)	6 (35%)
Epilepsias generalizadas	30	22 (73,3%)	15 (50%)
Idiopáticas	9	7 (77,7%)	7 (77,7%)
Mioclónica juvenil	5	5 (100%)	5 (100%)
Mioclónica infantil	2	2 (100%)	2 (100%)
Ausencia infantil	2	0 (0%)	0 (0%)
Criptogénicas	6	4 (66,6%)	2 (33,3%)
Secundarias	15	11 (73,3%)	6 (40%)

Eficacia según tipo de epilepsia y síndrome epiléptico

En las epilepsias parciales, un 73,3% fue etiquetado como respondedor, incluyendo un 55,5% que quedó libre de crisis; mientras que también en las epilepsias generalizadas un 73,3% fue etiquetado como respondedor, incluyendo un 50% que quedó libre de crisis. En la tabla 1, se refleja la eficacia de LEV en los distintos tipos de epilepsia y síndromes epilépticos infantiles.

Tolerabilidad del tratamiento con levetiracetam

Se observaron efectos secundarios por LEV en 29 pacientes (38,6%), incluyendo somnolencia (24%), irritabilidad y/o agitación psicomotriz (20%), cefaleas (14,6%), anorexia (12%), insomnio (12%) y dolor abdominal (6,6%). Sólo 10 pacientes (13,3%) abandonaron LEV por efectos adversos intolerables (irritabilidad, agitación psicomotriz y/o insomnio).

En un caso (1,3%), se objetivó un cuadro de dolor abdominal agudo con vómitos incoercibles, en relación con pancreatitis aguda con elevación de las cifras de amilasa y lipasa séricas y alteración pancreática ecográfica. Este paciente era un niño de 5 años de edad, portador de una leucemia linfoblástica aguda, que fue tratado con LEV por vía endovenosa a dosis de 60 mg/kg/día por presentar crisis epilépticas agudas repetitivas relacionadas con el tratamiento con quimioterapia. Tras la supresión de LEV se produjo la total normalización clínica, analítica y ecográfica.

Levetiracetam presentó un alto índice terapéutico a los 12 meses de tratamiento (+4,5), expresado por el

cociente entre el porcentaje de pacientes respondedores y el porcentaje de retiradas por efectos adversos intolerables, con una tasa de retención del 60%.

Un total de 33 pacientes (44%) mostraron una mejoría subjetiva evidente en el nivel de alerta, atención, reactividad y respuestas verbales (documentado de forma objetiva con realización del test psicométrico rápido K-BIT en 25 de ellos).

Tasa de retención del tratamiento con levetiracetam

A los 6 meses del inicio del tratamiento, siete pacientes (9%) suspendieron LEV por efectos adversos intolerables, y otros 10 (13%) lo hicieron por ineficacia, manteniéndose en tratamiento un 77% de los niños. En este momento, permanecía libre de crisis el 53% de los que iniciaron la terapia. A los 12 meses, 10 pacientes más (13%) dejaron LEV por falta de eficacia, y otros tres casos (4%) por efectos adversos conductuales, pero hasta 45 niños (60%) seguían en tratamiento. En este momento, permanecía libre de crisis el 46% de los que iniciaron la terapia. A los 24 meses, cinco pacientes más dejaron LEV por falta de eficacia (6%), pero hasta un total de 40 pacientes (53%) seguían en tratamiento con LEV. En este momento, permanecía libre de crisis el 44% de los que iniciaron la terapia.

DISCUSIÓN

La experiencia consolidada como terapia añadida en la epilepsia del niño, el buen perfil farmacocinético y

farmacodinámico, la buena tolerabilidad global, el perfil de seguridad bien definido, el amplio espectro antiepileptico, el adecuado balance entre eficacia y seguridad, la ausencia de tolerancia evolutiva, la amplia gama de presentaciones del fármaco, la existencia de una formulación pediátrica en suspensión oral, la disponibilidad de una presentación parenteral endovenosa y el amplio margen de dosis hacen de LEV un fármaco antiepileptico muy atractivo, cercano al fármaco ideal, a la hora de considerar una monoterapia de inicio en epilepsia infantil.

Los estudios iniciales sobre monoterapia con LEV en los distintos tipos de epilepsia y síndromes epilépticos infantiles¹³⁻³² muestran una tasa global de respondedores que oscila entre un 57-100% (mediana: 67,5%), una cifra de pacientes libre de crisis que varía entre un 25-100% (mediana: 58,6%), presencia de efectos adversos globales en un 20-45% (mediana: 33%), con una tasa de efectos indeseables conductuales de un 10-20% y una tasa global de retirada del fármaco de un 16-27% (mediana: 23,7%). En nuestra serie, se han obtenido cifras similares a las publicadas, con una tasa global de respondedores del 73,3%, una cifra de pacientes libre de crisis de un 53,3%, presencia de efectos adversos en el 38,6% (efectos indeseables conductuales en un 20%) y una tasa global de retirada del fármaco de un 13,3%, siendo esta última cifra discretamente inferior a las otras series.

Con respecto a determinados tipos de epilepsia y síndromes epilépticos infantiles, se han publicado diversos artículos que analizan tanto epilepsias parciales como epilepsias generalizadas¹⁸⁻³⁰.

En epilepsias parciales de reciente diagnóstico²⁹, se refiere hasta un 73% global de pacientes libre de crisis. Por otra parte, en el grupo de las denominadas epilepsias parciales benignas de la infancia se ha comunicado la utilidad de LEV en la epilepsia rolándica, en la epilepsia occipital de Panayiotopoulos y en la epilepsia occipital de Gastaut, con una tasa de libres de crisis del 80-100%¹⁸⁻²¹. En nuestra serie, hasta un 73,3% del total de los casos de epilepsias parciales se etiquetaron como respondedores, con un 55,5% de casos libre de crisis, siendo esta cifra más baja que lo publicado por el alto porcentaje de epilepsias parciales secundarias en nuestro grupo. Por otra parte, en esta serie, hasta el 86,6% de las epilepsias focales idiopáticas quedaron libres de crisis.

En el grupo de las epilepsias generalizadas²²⁻²⁸, se refiere una tasa de respondedores que oscila entre un 60-90% de los tratados. Con respecto a los diversos síndromes de epilepsia generalizada idiopática, destaca una tasa de respondedores del 60% (libre de crisis el 25%) en las epilepsias generalizadas idiopáticas con crisis mioclonicas²⁷, de un 85-90% (libres de crisis el 50-80%) en la epilepsia mioclónica juvenil²⁵⁻²⁷, de un 80% (libre de crisis el 20%) en el síndrome de Jeavons²⁸, de un 90% (libre de crisis el 55%) en la epilepsia ausencia juvenil^{22,23}, y de sólo un 23,7% (libre de crisis el 18,4%) en la epilepsia ausencia infantil²⁴. En nuestra serie, hasta un 73,3% del total de los casos de epilepsias generalizadas se etiquetaron

como respondedores, con un 50% de casos libres de crisis. Por otra parte, en esta serie, hasta el 77,7% de las epilepsias generalizadas idiopáticas quedaron libres de crisis.

Por otra parte, existe escasa evidencia sobre la utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos de LEV en niños³³⁻³⁵. No se recomienda, en general, la monitorización rutinaria de niveles de LEV, aunque se debe considerar en niños con enfermedad sistémica, pacientes menores de 4 años, siempre que se sospeche toxicidad sobre el sistema nervioso central, y en casos de insuficiencia renal³⁵. En nuestra serie, los niveles plasmáticos de LEV sólo se correlacionaron claramente con el balance eficacia-tolerabilidad en el grupo de lactantes y preescolares, dado que éste es el grupo de edad en que se utilizaron dosis más altas del fármaco y en que además fue más frecuente encontrar efectos adversos conductuales.

CONCLUSIONES

Levetiracetam es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento con monoterapia de inicio en lactantes, niños y adolescentes, tanto en epilepsias parciales como en epilepsias generalizadas, con una adecuada tasa de retención a largo plazo. Las mejores respuestas con LEV se obtuvieron en esta serie en crisis mioclonicas y en crisis parciales complejas, y los peores resultados se evidenciaron en ausencias, crisis tónicas generalizadas y crisis atónicas. El patrón de respuesta terapéutica suele ser ya evidente durante los primeros 3 meses de tratamiento. LEV fue eficaz y bien tolerado en niños con enfermedades sistémicas (metabolopatías congénitas, pacientes oncológicos, vasculitis, hepatopatías y nefropatías crónicas). La mayor tasa de efectos adversos conductuales se observó en el grupo de niños de menos de 6 años de edad con epilepsias focales frontales (criptogénicas o sintomáticas).

El seguimiento con niveles de LEV puede ser útil en niños menores de 2 años de edad, en los cuales existe un mayor aclaramiento de LEV, pudiendo ser necesario llegar a dosis de 75-100 mg/kg/día y sirviendo los niveles para monitorizar respuesta y posibles efectos secundarios conductuales. En niños mayores, los que no responden a una dosis de unos 60 mg/kg/día (3.000 mg/día) no van a responder a pesar de usar dosis mayores, de forma independiente de niveles, salvo en el caso de las mioclonias epilépticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3,000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia. 2000;41:1276-83.
2. Herranz JL, Prats-Viñas JM, Campistol J, et al. Eficacia y tolerabilidad del levetiracetam en 133 niños con crisis epilépticas farmacorresistentes. Rev Neurol. 2006;43:393-7.
3. Glaser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006;66:1654-60.
4. Carreño M. Levetiracetam. Drugs Today (Barc). 2007;43:769-94.
5. Cohen J. Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy. Seizure. 2003;12:150-3.

6. Alsaadi TM, Thieman C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. *Seizure.* 2003;12:154-6.
7. Alsaadi TM, Shatzel A, Márquez AV, Jörgensen J, Farias S. Clinical experience of levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1-year follow-up study. *Seizure.* 2005;14:139-42.
8. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology.* 2000;55:236-42.
9. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007;68:402-8.
10. Molins Albanel A. Uso de levetiracetam en monoterapia. *Kranion.* 2011;8:8-14.
11. Glauzer TA, Mitchell WG, Weinstock A, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1117-22.
12. Droz-Perroteau C, Dureau-Pournin C, Vesprignani H, et al.; EULEV Study Group. The EULEV cohort study: rates of and factors associated with continuation of levetiracetam after 1 year. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:121-7.
13. Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2010;12:17-86.
14. Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2007;36:227-30.
15. Valencia I, Legido A. Papel de la monoterapia con nuevos fármacos antiepilepticos en el tratamiento de la epilepsia infantil. *Medicina (B Aires).* 2009;69:101-8.
16. Bilo L, De Leva MF, Mez R. Levetiracetam in clinical practice: efficacy and tolerability in epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2010;37:376-82.
17. Gao ZJ, Jiang YW. Follow-up study on levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008;10:711-4.
18. Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut. *Acta Neurol Scand.* 2009;120:342-6.
19. García C, Rubio G. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Res.* 2009;85:318-20.
20. Verrotti A, Coppola G, Mancò R, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure.* 2007;16:271-5.
21. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev.* 2007;29:281-4.
22. Di Bonaventura C, Fattouch J, Mari F, et al. Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes. *Epileptic Disord.* 2005;7:231-5.
23. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, et al. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:850-3.
24. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:802-9.
25. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:29-32.
26. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2008;17:64-8.
27. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008;70:607-16.
28. Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia.* 2008;49:425-30.
29. Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol.* 2008;23:515-9.
30. Gümrüks H, Kumandas S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol.* 2007;37:350-3.
31. Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia.* 2007;48:1123-7.
32. Ledet DS, Wheless JW, Rubnitz JE, Brannon Morris E. Levetiracetam as monotherapy for seizures in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:78-9.
33. Daily E, Bouqué R, Bentué-Ferré D; le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique du lévetiracetam. *Therapie.* 2010;65:67-70.
34. Lancelin F, Franchon E, Kraoul L, et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam by high-performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet detection: preliminary observations on correlation between plasma concentration and clinical response in patients with refractory epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2007;29:576-83.
35. Pucci V, Bugamelli F, Mandrioli R, Ferranti A, Kenneler E, Raggi MA. High-performance liquid chromatographic determination of levetiracetam in human plasma: comparison of different sample clean-up procedures. *Biomed Chromatogr.* 2004;18:37-44.

*Indicaciones terapéuticas aprobadas en España:

Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia. Keppra está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclonicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.