

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS CRÍTICO Y ACTUALIZACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE ANTIEPILÉPTICOS.



Paulo Roberto Teixeira Leite Lourenço da Silva

SALAMANCA, 2017

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



800 AÑOS

VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

1218 - 2018

ANÁLISIS CRÍTICO Y ACTUALIZACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE ANTIEPILÉPTICOS

Memoria para optar al grado de

Doctor en Farmacia, presentada por:

Paulo Roberto Teixeira Leite Lourenço da Silva

Salamanca, 2017

Las que suscriben, **Dra. María José García Sánchez**, Catedrática de la Universidad y **Dra. M^a Dolores Santos Buelga Santos**, Profesora Titular del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que la investigación incluida en esta Memoria para optar al grado de Doctor, titulada:

**“ANÁLISIS CRÍTICO Y ACTUALIZACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS
POBLACIONALES DE ANTIEPILÉPTICOS”**

Ha sido realizada por Paulo Roberto Teixeira Leite Lourenço da Silva, bajo su dirección y supervisión en el Departamento de Ciencias Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, reuniendo las condiciones necesarias para que pueda aspirar con este trabajo a la obtención del Grado de Doctor.

Para que así conste, firman el presente certificado a 13 de julio de 2017.

Fdo. Dra. María José García Sánchez

Fdo. Dra. M^a Dolores Santos Buelga

AGRADECIMIENTOS

Mi especial agradecimiento a mis directoras de tesis, Cote y Dolores, que siempre se han mostrado afectuosas y disponibles conmigo a lo largo de este años. Destaco la paciencia y el excelente humor de Dolores en las inúmeras ocasiones en que me explicó cómo solucionar este o aquél problema de Nonmem durante el modelaje. No me olvido del apoyo y motivación de Cote y como esto fue esencial para que yo no abandonara el programa de doctorado al empezar.

Agradezco a D. Alfonso por el conocimiento compartido y la financiación mediante Europharma durante una parte importante de mi doctorado.

A todos los miembros del departamento, por no enumerarlos uno a uno y olvidarse de alguien por lapso, os agradezco a cada buen momento lleno de risas que hemos compartido, especialmente en los cafés y en las muchas cenas. Vosotros habéis hecho que me sienta muy a gusto cada mañana durante mi doctorado.

Agradezco en especial a mis co-doctorandos, ya doctores, Hinojal y Cheto por el excelente relacionamiento y los buenos momentos que hemos disfrutados estos años, sin olvidar las muchas aventuras de congresos (PAGE y ModelBio).

Por su amistad y las muchas tardes de meta-análisis compartidas durante mi formación, agradezco a Javier Burguillo su apoyo y buen humor.

Finalmente, y de máxima importancia, agradezco a mi familia por creer en mí desde siempre.

A minha família

Moja Kochana

ÍNDICE

Capítulo 1.....	1
Introducción.....	1
Estado de la cuestión e interés del tema	1
Epilepsia	2
Antiepilépticos	11
Farmacocinética Poblacional	21
Capítulo 2.....	45
Objetivos.....	45
Objetivos	45
Capítulo 3.....	47
Materiales y Métodos	47
Pacientes	47
Análisis y tratamiento de muestras	56
Análisis farmacocinético	56
Capítulo 4.....	63
Resultados.....	63
Carbamazepina	63
Modelo PopPK de CBZ para pacientes menores de 15 años.....	68
Modelo PopPK de CBZ para pacientes entre 15 años y 64 años.....	82
Modelo PopPK de CBZ para pacientes mayores de 65 años.....	101
Fenobarbital	121
Modelo PopPK de PB para pacientes mayores de 15 años.....	126
Ácido Valproico	147
Modelo PopPK de VPA para pacientes menores de 5 años.....	159
Modelo PopPK de VPA para pacientes entre 5 años y 14 años.....	180
Modelo PopPK de VPA para pacientes mayores de 15 años.....	201
Capítulo 5.....	225
Discusión	226
Carbamazepina	227
Carbamazepina menores de 15 años.....	230
Carbamazepina de 15 a 64 años.....	232
Carbamazepina mayores de 65 años.....	239
Fenobarbital	240

Ácido valproico	239
Ácido valproico menores de 5 años.....	240
Ácido valproico de 5 a 14 años.....	241
Ácido valproico mayores de 15 años.....	243
Consideración final	247
Conclusiones.....	249
Bibliografía.....	251
Anexos	267

Capítulo 1

Introducción

1.1. Estado de la cuestión e interés del tema

1.1.1. Motivo de la elección del tema

La dificultad en establecer un régimen posológico adecuado en el tratamiento de la epilepsia durante la primera intervención clínica es una realidad en la práctica clínica. El proceso suele ser largo y costoso, tanto a nivel económico como a nivel psicológico para el paciente y sus familiares; es por ello, que en las últimas décadas se ha prestado una gran atención a los métodos que facilitan y simplifican el procedimiento, particularmente los basados en la aplicación de la información de la Farmacocinética Clínica.

Dos fueron las bases de mi motivación para elegir este tema de trabajo: i) el conocimiento, mientras realicé mis prácticas tuteladas, de la existencia de una macrobase de datos con toda la información obtenida en el seguimiento de los pacientes tratados con antiepilépticos durante décadas en el Hospital Universitario Clínico de Salamanca y ii) la posibilidad posterior, mientras iniciaba mi período de doctorando, de desarrollar, a partir de la información anterior, modelos farmacocinéticos poblacionales que constituyen una herramienta de soporte para la toma de decisiones que pueden acortar considerablemente el tiempo necesario para establecer un régimen óptimo para cada paciente diagnosticado con epilepsia.

1.1.2. Posibilidad de aplicación de los resultados conseguidos en el trabajo

El interés de esa tesis, además de mi formación personal y académica, reside, pues, en la posibilidad de aplicar los modelos farmacocinéticos poblacionales desarrollados en la optimización de la posología de los fármacos antiepilépticos habitualmente monitorizados en la práctica clínica. Para ello los modelos desarrollados pueden implementarse en *software* específico, como la nueva versión del programa de farmacocinética *Abbottbase Pharma-*



cokinetics System (PKS) que se está desarrollando para su utilización en la práctica clínica, a través de los programas de Monitorización Terapéutica de Fármacos (TDM, por sus siglas en inglés) de los servicios de farmacia hospitalaria en España.

1.2. Epilepsia

1.2.1. Historia de la epilepsia

La epilepsia es uno de los trastornos reconocidos más antiguo del mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay registros que documentan su existencia en el 4000 a.C. (1). A lo largo de la historia, el bajo conocimiento científico sobre este trastorno ha sido causa de discriminación, incompreensión, temor y estigmatización social. En la Grecia antigua se creía que los epilépticos eran personas poseídas por un demonio, por ello la palabra epilepsia que tiene origen griega, hace referencia a ser cogido o atacado (2,3). Se admite que Hipócrates (460-377 a.C.) fue el primero en afirmar que el origen de la epilepsia estaba en el cerebro, alegando que no se trataba de una enfermedad sagrada relacionada con las divinidades (4,5).

A pesar de que en los últimos siglos se ha desarrollado la epileptología, disciplina científica que se ocupa del estudio de la epilepsia y de los síndromes epilépticos (6). En la actualidad, todavía perdura en la sociedad una falta de comprensión y discriminación a las personas que presentan este trastorno, principalmente en países en vía de desarrollo. No obstante, incluso en los países más desarrollados se tenía una política discriminatoria a los afectados por epilepsia hasta los años 70 del siglo pasado. Por ejemplo, según la OMS, “*en el Reino Unido, la ley que prohibía a los epilépticos casarse no se derogó hasta 1970; en los Estados Unidos hasta los años setenta a las personas con ataque se les podía negar el acceso a restaurantes, teatros, centros recreativos y otros edificios públicos*” (1). Por ello, la OMS reconoce a la epilepsia como un problema de salud pública y desde 1997 conjuntamente con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), y la Oficina Internacional para la Epilepsia lleva a cabo la campaña “Salir de la sombra” que tiene como objetivo sensibilizar la sociedad sobre la epilepsia, apartando los falsos estigmas que se arrastran en el tiempo y discriminan los epilépticos (1).

1.2.2. Célebres epilépticos

La vergüenza y el miedo de asumir padecer epilepsia está injustificada en nuestros días, ya que la información disponible nos permite conocer la enfermedad desde un punto de vista científico, libre de falacias. Además, hoy sabemos que un gran número de personas



ilustres han padecido epilepsia a lo largo de la historia de la humanidad. Los célebres epilépticos se reparten en diferentes áreas del conocimiento, la ciencia y el arte (7). La tabla 1.1 recoge algunos famosos personajes de la historia que eran epilépticos.

Tabla 1.1. Algunos célebres epilépticos de la historia (8,9).

Personalidad	Reconocimiento (fechas)
Sócrates	Filósofo griego (470 – 399 a.C.)
Alejandro Magno	Rey de Macedonia (356 – 323 a.C.)
Juana de Arco	Santa Francesa (1412 – 1431 d.C.)
Isaac Newton	Científico (1643 – 1727 d.C.)
Carlos V (I de España)	Emperador de la Casa de los Austrias (1500 – 1558 d.C.)
Napoleón Bonaparte	Emperador francés (1769 – 1821 d.C.)
Fiódor Dostoyevski	Escritor ruso (1823 – 1881 d.C.)
Alfred Nobel	Inventor de la dinamita (1833 – 1896 d.C.)
Van Gogh	Pintor holandés (1853 – 1890 d.C.)
Albert Einstein	Científico (1879 – 1955 d.C.)
Vladimir Lenin	Revolucionario ruso (1870 – 1924 d.C.)

Así mismo, hay un largo registro de obras literarias que retratan personajes epilépticos, algunas de las cuales forman parte de los grandes clásicos de la literatura universal, por ejemplo: *Oliver Twist* (Charles Dickens, 1837) y *Los hermanos Karamázov* (Fiódor Dostoyevski, 1880) (10,11). También en el cine existen películas de gran éxito que retratan la enfermedad, por ejemplo: *El coleccionista de huesos* (Phillip Noyce, 1999), a veces de manera exagerada, lo que puede haber comprometido la opinión pública sobre la epilepsia y las personas epilépticas (12,13).

1.2.3. Qué es la epilepsia

La definición de epilepsia se ha ido modelando a la vez que fueron desarrollándose los conocimientos científicos. En mayo de 2015, la OMS emitió una nota de prensa donde definió la epilepsia de la siguiente manera:

“La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convul-



siones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres. Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. Las descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día. Una sola convulsión no significa epilepsia (hasta un 10 % de la población mundial sufre una convulsión a lo largo de su vida). La epilepsia se define por dos o más convulsiones no provocadas” (1).

La ILAE, principal organización internacional dedicada al estudio de la epilepsia, definió en 2005 la epilepsia como un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición duradera para generar convulsiones epilépticas (3). En términos prácticos esta definición consideraba epilepsia al menos dos crisis epilépticas no provocadas que ocurren en un intervalo superior a 24 horas. En 2013, la ILAE decide actualizar la definición de epilepsia para acercarse más a la realidad clínica. La ILAE considera que esta actualización permite sensibilizar a los médicos para el riesgo de recurrencia tras una única crisis epiléptica no provocada y les aporta un soporte en el momento de decidir iniciar el tratamiento de un paciente después de una primera crisis epiléptica no provocada. Según la nueva definición, la epilepsia es una enfermedad del cerebro definido por cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas más de 24 horas entre sí;
- b) Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas;
- c) El diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

En la definición se considera que la epilepsia está resuelta para las personas que tenían síndrome epiléptico dependiente de la edad, pero ahora están fuera del rango de la edad aplicable o los que han permanecido libres de crisis durante los últimos 10 años, de los cuales sin medicamentos para las crisis epilépticas en los últimos 5 años (14). La OMS estima que después de 2 a 5 años de tratamiento eficaz y una vez desaparecidas las convulsiones, los medicamentos se pueden retirar en un 70 % de los niños y en un 60 % de los adultos, sin riesgo de ulterior recaída (1).



1.2.4. Clasificación y terminología

La primera vez que la ILAE propuso una clasificación para la epilepsia y las crisis epilépticas fue en 1969 (15). Desde entonces y en base a los avances científicos, la ILAE presentó modificaciones tanto en la clasificación como en la terminología utilizada en 1981, 1989, 2001, 2013 y 2015 (16,17). Además de definir epilepsia, esta organización establece las definiciones de los siguientes términos relacionados con la epilepsia: crisis epiléptica, status epilepticus (SE, por sus siglas en latín) y síndrome epiléptico. En la tabla 1.2 se recoge la definición de estos términos.

Tabla 1.2. Definiciones de términos relacionados con la epilepsia por la ILAE.

Término	Definición	Ref.
Crisis epiléptica	<i>La crisis epiléptica es un evento transitorio, autolimitado, con inicio y fin determinado, con signos y síntomas claros, pero con una amplia variabilidad de manifestaciones dependiendo del lugar de inicio de la crisis en el sistema nervioso central.</i>	(16)
Status epilepticus (SE)	El estado epiléptico es una condición que deriva de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de la convulsión o de la iniciación de los mecanismos, por el que conducen a convulsiones prolongadas (después del punto de tiempo t_1).	(17)
Síndrome epiléptico	El síndrome epiléptico es caracterizado por un conjunto de signos y síntomas clínicos. Para definirlo se recurren a exámenes adicionales como EEG y estudio de neuroimagen.	(16)

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.

La clasificación de las distintas variedades de crisis epiléptica, SE y síndrome epiléptico, según la ILAE, viene recogida en las tablas 1.3, 1.4 y 1.5, respectivamente.



Tabla 1.3. Tipos de crisis epilépticas descritas en la clasificación de la ILAE^a (18,19).

Crisis generalizadas
Tónico-clónicas (en cualquier combinación)
Ausencias
Típicas
Atípicas
Ausencias con características especiales
Ausencias mioclónicas
Mioclonías palpebrales
Mioclónicas
Mioclónicas atónicas
Mioclónicas tónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales
Desconocido
Espasmos epilépticos

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.

^a Crisis que no pueden ser claramente diagnosticadas en una de las categorías deben ser consideradas no clasificadas hasta que no se cuente con suficiente información que permita su diagnóstico preciso. Sin embargo, esta no es una categoría de la clasificación.

La propuesta de la ILAE para clasificación de los tipos de SE se agrupan en cuatro ejes: semiología, etiología, relacionadas por la electroencefalografía y edad. Idealmente el paciente con SE debería ser categorizado de acuerdo a cada uno de los ejes. No obstante, esto ni siempre es posible, siendo lo más frecuente la clasificación en base a la semiología y a la edad. La clasificación semiológica consiste en dos criterios taxonómicos: la presencia o ausencia de síntomas motores importantes; y el grado, cualitativo y cuantitativo, de la alteración de la consciencia. Mientras que la clasificación por edad agrupa los individuos en distintos rangos de edad: neonatal (0 – 30 días), infancia (1 mes a 2 años), niñez (>2 años a 12 años), adolescentes y adultos (>12 a 59 años) y personas mayores (≥ 60 años) (17). La tabla 1.4 recoge la clasificación de SE por semiología y por edad.



Tabla 1.4. Clasificación de *status epilepticus* (SE), según la ILAE (17).

Clasificación de SE por semiología	Clasificación de SE por edad
(A) Con síntomas motores importantes	SE ocurridas en neonatales y en infantes en el inicio de síndromes epilépticos.
A.1. SE convulsivo	Estado tónico
A.1.a. Convulsivo generalizado	Estado mioclónico
A.1.b. Focal	Estado focal
A.1.c. Desconocido	SE febril
A.2. SE mioclónico	SE en niños y adolescentes
A.2.a. Con coma	SE autonómico en inicio precoz de epilepsia occipital benigna en niños
A.2.b. Sin coma	SE no convulsivo específico en síndromes epilépticos en niños
A.3. Motora focal	Estado tónico en síndrome de Lennox-Gastaut
A.3.a. Repetida crisis motora focal	Estado mioclónico en progresiva epilepsia mioclonía
A.3.b. Epilepsia parcial continua	SE eléctrico en ondas lentas del sueño
A.3.c. Estado adversivo	Estado afásico en síndrome Landau-kleffner
A.3.d. Estado oculoclónico	SE en adolescentes y adultos
A.3.e. Paresis ictal	Estado mioclónico en epilepsia juvenil
A.4. Estado tónico	Estado de ausencias en epilepsia de ausencia juvenil
A.5. SE hipercinético	Estado mioclónico en síndrome de Down
(B) Sin síntomas motores importantes	SE en personas mayores
B.1. SE no convulsivo con coma	Estado mioclónico en enfermedad de Alzheimer
B.2. SE no convulsivo sin coma	SE no convulsivo en enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
B.2.a. Generalizada	Estado de ausencia de novo (recaída).
Estado de ausencias típicas	
Estado de ausencias atípicas	
Estado de ausencias mioclónicas	
B.2.b. Focal	
Sin alteración de la consciencia	
Estado afásico	
Con alteración de la consciencia	
B.2.c. Desconocida	
SE autonómica	

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.



Los síndromes epilépticos se clasifican desde 2001 de acuerdo a la edad, la última propuesta de clasificación de la ILAE en base a la edad fue presentada en 2010. En la tabla 1.5 se recoge los síndromes epilépticos organizados por edad de inicio.

Tabla 1.5. Síndromes epilépticos organizados por edad de inicio, según la ILAE (18).

Período neonatal

- Epilepsia familiar neonatal benigna
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Síndrome de Ohtahara

Lactante

- Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica del lactante
- Epilepsia benigna del lactante
- Epilepsia familiar benigna del lactante
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Infancia

- Crisis febriles plus (puede comenzar en el lactante)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia mioclónica con crisis atónicas (antes astáticas)
- Epilepsia benigna con paroxismos centrotemporales
- Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal
- Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con espícula-onda continua durante el sueño lento
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia de ausencias infantiles

Adolescencia – Aduldez

- Epilepsia de ausencias juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia solo con crisis tónico-clónicas generalizadas
- Epilepsia mioclónicas progresivas
- Epilepsia autosómica dominante con características auditivas
- Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.



En 2013, la ILAE presentó su más reciente propuesta de clasificación de la epilepsia. De acuerdo con esta propuesta que tiene en cuenta la etiología, las epilepsias se pueden clasificar en causas: genética, estructural, metabólica, inmunológica, infecciosa y desconocida (20). En la tabla 1.6 se recoge la clasificación actual para epilepsia según la ILAE.

Tabla 1.6. Clasificación etiológica de la epilepsia de acuerdo con la ILAE (16,20).

Genética	La epilepsia es el resultado directo de un defecto genético.
Estructural	La epilepsia es el resultado de una lesión cerebral (genética o adquirida).
Metabólica	La epilepsia es el resultado de un defecto metabólico con síntomas sistémicos que puede producir el desarrollo de epilepsia.
Inmunológica	La epilepsia es el resultado de un proceso autoinmune que produce inflamación en el SNC.
Infecciosa	La epilepsia es el resultado de un proceso infeccioso como neurocisticercosis, toxoplasmosis o HIV.
Desconocida	No se consigue determinar el origen de la epilepsia.

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia. SNC: Sistema Nervioso Central. HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Las epilepsias de origen desconocido son un grupo relevante en la clasificación, ya que el 70 % de las veces se desconoce el origen de la epilepsia (21). En total, se estima que hay más de 100 variedades de epilepsia, siendo las displasias corticales, un trastorno cerebral de origen presumiblemente genético, la causa más frecuente (22).

1.2.5. Dimensión del problema de la epilepsia en el mundo y en España

La OMS calcula que la epilepsia representa un 0,75 % de la carga mundial de morbilidad (1) y que al menos 50 millones de personas en todo el mundo la padecen, de los cuales el 30 % son niños (23). En los Estados Unidos, esta enfermedad afecta a más de 3 millones de personas (23), mientras que en Europa se estima que son cerca de 6 millones de afectados (24). Según los datos del estudio Epiberia de 2013, en España, se habían registrado 704 533 casos de epilepsia, de los cuales 273 099 presentan la enfermedad activa (25), es decir, tienen ataques continuos o necesidad de tratamiento. En nuestro país, el número de discapacitados por epilepsia en edad activa es superior a 26 000 personas (22,26).



Según estimaciones de la OMS, la población general con epilepsia activa fluctúa entre 4 y 10 por 1000 personas; proporción que algunos estudios indican que es más elevada en los países de ingresos bajos y medianos donde la población general con epilepsia activa oscila entre 7 y 14 por 1000 personas. Esta mayor incidencia en los países en vía de desarrollo podría estar relacionado directamente con el mayor riesgo de las condiciones endémicas, como la malaria o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de accidentes de tránsito y lesiones relacionadas con el parto. Cada año, se diagnostican unos 2,4 millones de nuevos casos de epilepsia, lo que representa entre 30 y 50 nuevos casos por cada 100 000 personas en los países de altos ingresos, mientras que en los demás países esta cifra puede ser dos veces más alta. En España la incidencia de epilepsia es de 31 a 57 nuevos casos por cada 100 000 personas, lo que significa entre 15 000 y 25 000 casos nuevos cada año (27). De acuerdo con ello y, según estimaciones de la OMS calcula que prácticamente el 80 % de los epilépticos viven en países de ingresos bajos y medianos (1).

Aunque, la epilepsia es considerada por los expertos como una de las diez principales causas de muerte prematura (28), según la Sociedad Española de Neurología (SEN), hasta un cuarto de las crisis epilépticas pasan inadvertidas por los pacientes y sus familiares, prevaleciendo en estas situaciones una baja percepción de los riesgos a que están expuestos (26). Además, es la segunda causa de consulta ambulatoria neurológica después de las cefaleas, la segunda causa de atención neurológica en urgencias después del ictus, y la tercera causa neurológica de hospitalización, tanto por efecto directo de las crisis epilépticas como por los accidentes derivados de estas (26).

Así mismo, el Libro Blanco de la Epilepsia en España pone en evidencia que cerca del 70 % de los pacientes epilépticos tienen la percepción que esta enfermedad le afecta mucho la calidad de vida y más del 60 % de los que están en periodo de aprendizaje empeoraron su rendimiento académico tras la epilepsia (26). Otro estudio ha determinado que las personas con epilepsia no controlada tienen tres veces más probabilidades de suicidarse (29). Lo que supone un problema al 25 % de los pacientes a quienes no se consigue controlar las crisis con el tratamiento farmacológico (26), cerca de 100 000 pacientes en España (27).

Por otra parte, se calcula que la tasa de mortalidad entre las personas con epilepsia es dos a tres veces superior a la población general y que el riesgo de muerte súbita es veinticuatro veces superior en el primer grupo (23).

Además de las repercusiones en la salud del paciente, la epilepsia tiene un gran impacto en los sistemas sanitarios. El estudio Lince, llevado a cabo por el Grupo de Epilepsia de la SEN en 2005, ha revelado que en España el coste medio anual de recursos sanitarios



destinados a un enfermo epiléptico se sitúa sobre los 6935 euros (26). La OMS estima que en 2010 el coste total derivado de la epilepsia en Europa fue de 13 800 millones de euros (24).

Pese a su gran impacto tanto social como económico en la sociedad, la investigación de la epilepsia ha sido insuficientemente financiada. Ejemplo de ello es que únicamente 0,5 % de los 30 000 millones de dólares que los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos invierten en investigación médica se destina a la epilepsia (23).

1.2.6. Diagnóstico en epilepsia

El diagnóstico de la enfermedad ha variado a lo largo de la historia. Las prácticas meramente observacionales de épocas pasadas fueron sustituidas por métodos de diagnósticos basados en tecnología capaces de contribuir a la identificación etiológica de la enfermedad. Los principales métodos se agrupan en: Analítica general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo; Electrocardiograma (ECG); Test genéticos; Estudios electroencefalograma (EEG)/Vídeo EEG; Neuroimagen craneal; y Test neuropsicológicos (30). El correcto diagnóstico es la base para la elección acertada del tratamiento farmacológico, sin embargo, en ocasiones el diagnóstico de la epilepsia no es sencillo y en el 20 % de los pacientes con crisis incontroladas existen errores de diagnóstico, hecho que tiene un impacto negativo tanto en la calidad de vida del paciente, como en el consumo inadecuado de recursos sanitarios (27). En España la atención a los pacientes con epilepsia está estructurado en tres áreas funcionales: Consulta Monográfica de Epilepsia (CME), Unidad Médica de Epilepsia (UME) y Unidad de Cirugía de Epilepsia (UCE). No obstante, carece de profesionales con reconocimiento oficial de experto en epilepsia (epileptólogo) a diferencia de lo que ocurre en otros países desarrollados (27).

1.3. Antiepilépticos

1.3.1. Tratamiento farmacológico utilizado en la práctica clínica

El primer fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado en el tratamiento de la epilepsia fue el fenobarbital en 1912 (5). Actualmente en España existen 22 FAE autorizados y comercializados para esta indicación (31), de los cuales 11 se utilizan en el inicio de tratamiento en monoterapia (32). Las tablas A2.1 y A2.2 (Anexos) recogen las principales características y la posología y presentación autorizadas de los FAE comercializados en España, respectivamente.



Una vez diagnosticado el síndrome epiléptico o en su defecto el tipo de crisis epiléptica, se debe proceder a la elección del FAE más adecuado a las características del paciente (edad, sexo, peso, comorbilidad, etc.) (33). En la tabla 1.7 se recoge las recomendaciones del Grupo de epilepsia de la SEN en crisis epilépticas focales y generalizadas en base a la evidencia disponible en bibliografía, la efectividad, la farmacocinética, la facilidad de uso, las interacciones, la experiencia a largo plazo y las indicaciones para su uso en monoterapia.

Tabla 1.7. Recomendaciones del Grupo de Epilepsia de la SEN (33).

FAE de inicio en crisis epilépticas de comienzo focal			
Grupo de pacientes	1. ^a opción	2. ^a opción	3. ^a opción
Adultos en general	LEV, LTG, OXC.	ZNS, VPA, CBZ, TPM, GBP.	ESL, PB, RTG, CLB, PGB, TGB, LCM, PHT, VGB.
Niños	LEV, LTG, OXC.	CBZ, GBP, VPA.	
FAE de inicio en crisis epilépticas generalizadas			
Tipo de Crisis epiléptica	1. ^a opción	2. ^a opción	3. ^a opción
Crisis generalizada tónica-clónica	VPA, LTG.	LEV, TPM.	ZNS, CLB, RFM.
Ausencias	VPA, ESM, LTG.	TPM, CLB.	LEV, ZNS.
Mioclónicas	VPA, LEV.	TPM, LTG.	CZP, ZNS.

SEN: Sociedad Española de Neurología. LEV: levetiracetam. LTG: lamotrigina. OXC: oxycarbazepina. ZNS: zonisamida. VPA: ácido valproico. CBZ: carbamazepina. TPM: topiramato. GBP: gabapentina. ESL: eslicarbazepina. PB: fenobarbital. RTG: retigabina. CLB: clobazam. PGB: pregabalina. TGB: tiagabina. LCM: lacosamida. PHT: fenitoína. VGB: vigabatrina. RFM: rufinamida. ESM: etosuximida. CZP: clonazepam.

La elección de un FAE debe ser específica para el perfil del paciente y por tanto, las opciones alternativas en las recomendaciones descritas en la tabla A2.3 (Anexos), en ocasiones, pueden pasar a ser la primera opción.

Dado que El diagnóstico del síndrome epiléptico proporciona más información que el tipo de crisis epiléptica y permite iniciar el tratamiento más adecuado (33), en la tabla 1.8 se recoge el nivel de evidencia para el tratamiento de los síndromes epilépticos en monoterapia.



Tabla 1.8. Nivel de evidencia para el tratamiento de los síndromes epilépticos.

Síndrome epiléptico	FAE recomendado	Nivel de evidencia*
Síndrome de West	VGB en el tratamiento de los espasmos infantiles	III
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA es considerado el tratamiento de elección	IV
Epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) y crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC)	VPA es el tratamiento de elección para las EGI o inclasificables. VPA, LTG, CBZ, OXC, PB, PHT y TPM son eficaces en el control de las CGTC	III
Epilepsias de ausencias infantil y juvenil	ESM, LTG y VPA son eficaces para el tratamiento de las ausencias	III
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA, LTG, TPM, CZP y ZNS pueden ser eficaces para el tratamiento	IV
Síndrome de Panayiotopoulos	CBZ, OXC, VPA, LTG y LEV son eficaces en el tratamiento	IV
Síndrome de Dravet	VPA y TPM son los FAE de elección	IV

FAE: Fármaco Antiepiléptico. VGB: vigabatrina. VPA: ácido valproico. LTG: lamotrigina. CBZ: carbamazepina. OXC: oxcarbazepina. PB: fenobarbital. PHT: fenitoína. TPM: topiramato. ESM: etosuximida. CZP: clonazepam. ZNS: zonisamida. LEV: levetiracetam.

*Nivel de evidencia: III – Estudios controlados en una población representativa en los que la evolución es independiente del tratamiento. IV – Estudios no controlados, serie de casos u opinión de experto.

En la década de 1980, era frecuente la utilización combinada de dos antiepilépticos en la práctica clínica, de forma que incluso para algunos fármacos se encontraban disponible una combinación a dosis estándares en una misma presentación farmacéutica (34). En la actualidad, las guías para el tratamiento de epilepsia de diferentes países siguen aprobando la utilización de tratamientos con más de un fármaco, pero este no es procedimiento recomendado para el inicio del tratamiento farmacológico y se reserva para situaciones específicas (35). Según la guía oficial de prácticas clínicas en epilepsia de la SEN, el tratamiento con un solo FAE suele ser efectiva para controlar las crisis epilépticas, además, facilita el cumplimiento del tratamiento y disminuye la posibilidad de efectos adversos (33). La ILAE recomienda que el inicio del tratamiento se haga con un único antiepiléptico y de acuerdo



con la evolución del paciente se decida por una de las siguientes opciones: i) cambiar la dosis del FAE utilizado, ii) sustituir por otro FAE o iii) hacer una combinación de FAE (36). La figura 1.1 recoge el esquema recomendado en tratamiento farmacológico de la epilepsia por el Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN (37).

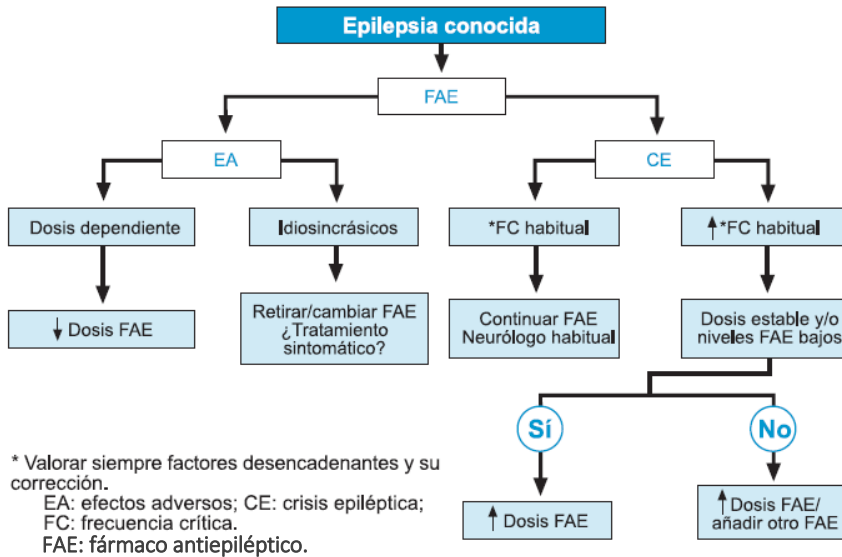


Figura 1.1. Algoritmo de actuación en pacientes con epilepsia conocida (37).

La combinación de FAE debe ser utilizada de manera racional, con la finalidad de aumentar la eficacia del tratamiento y disminuir los efectos adversos. Se recurre a su utilización cuando el tratamiento con un único FAE no ha sido eficaz o en pacientes farmacoresistentes. La combinación de dos FAE debe ser evaluada para cada paciente, teniendo en cuenta las siguientes características (38):

- El espectro de actividad y el mecanismo de acción de los medicamentos utilizados en la combinación.
- Las interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico,
- La condición física, la edad, el sexo y la comorbilidad.
- El tipo de crisis epiléptica.

Los últimos estudios demuestran que la utilización de más de dos FAE no solo no es recomendable sino que debe ser evitada, ya que no hay evidencia que el efecto terapéuti-



co alcanzado sea superior al obtenido con la utilización de biterapia, por el contrario, la aparición de efectos secundarios es más frecuente (39,40).

Pese a todo el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la epilepsia en la actualidad, solo el 70 % de la población consigue mantener la enfermedad controlada con tratamiento farmacológico (1).

1.3.1.1. Farmacocinética de los FAE

Los FAE constituyen un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista de sus propiedades farmacocinéticas, mostrando perfiles de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), en ocasiones, considerablemente diferentes entre sí.

La tabla A2.3 (Anexos) resume las principales características farmacocinéticas de los FAE comercializadas en España. Puede observarse que, a pesar de la diferencias, en general presentan una buena biodisponibilidad tanto en magnitud como velocidad, aunque condicionada por el tipo de formulación administrada (41,42).

En cuanto al proceso de distribución, los FAE se distribuyen ampliamente en el organismo y precisan de atravesar la barrera hematoencefálica para acceder a su diana, los receptores del SNC, y ejercer su actividad farmacológica. En los FAE el volumen aparente de distribución (V) presenta valores muy distintos, consecuencia del grado de unión a proteínas plasmáticas que presenta cada fármaco. Así, los FAE que se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas, como VPA o DFH, presentan un bajo V (42). Cualquier condición fisiológica (gestación, niños, edad avanzada) o patológica (insuficiencia renal o hepática) que favorezca la disminución de las concentraciones de las proteínas plasmática, o bien la incorporación de fármacos capaces de desplazar o competir con los FAE a la unión a las proteínas plasmáticas va a aumentar la fracción libre del fármaco y por tanto incrementará efectos secundarios (41).

El metabolismo es un proceso farmacocinético de considerable interés, ya que la mayor parte de los FAE por su liposolubilidad no pueden ser excretados por vía renal y necesitan ser metabolizados para formar sustancias hidrosolubles capaces de ser excretadas por vía renal. Principalmente los FAE de primera generación, se eliminan por biotransformación mediante reacciones de oxidación y reducción o por reacciones de conjugación, mientras que los demás lo hacen por vía renal o por ambas vías en distintas proporciones (42). La biotransformación de los FAE la mayoría de las veces sigue una cinética de primer orden, esto es, la velocidad de metabolismo es proporcional a la concentración de fármaco y por tanto, existe una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática del FAE. Una excepción a esta linealidad se observa con la fenitoína, cuya biotransformación sigue



una cinética michaeliana, de forma que presentan un comportamiento cinético no lineal por saturación del metabolismo y pequeños incrementos de dosis pueden llevar aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas (43).

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas (PK) en distintos grupos de población es fundamental para comprender por qué no todos los pacientes responden de la misma forma a la administración de una determinada dosis de fármaco y ha hecho posible evaluar y analizar las variaciones observadas en el comportamiento PK de los diferentes FAE y los factores responsables de tales variaciones. Se conoce que, además de la variabilidad interindividual, la PK de los FAE puede verse influenciada en diferentes grados por la edad del paciente, embarazo o estados patológicos.

La edad influye en los procesos farmacocinéticos principalmente antes de alcanzar la edad adulta y en pacientes con más de 65 años. En los neonatos se ha visto que la absorción es más lenta, especialmente para compuestos poco solubles, consecuencia de la falta de producción de ácido por el estómago en las primeras semanas y de un vaciado gástrico más lento. También en estos pacientes, se ha registrado una disminución significativa de la unión a proteínas resultado de la menor cantidad de proteínas plasmáticas. Además, los neonatos tienen un sistema hepático inmaduro que hace con que en la primera semana la eliminación de los FAE sea lenta. No obstante, este sistema madura rápidamente desde su nacimiento y alcanza valores altos de aclaramiento en niños de 4-5 semanas, pudiendo presentar velocidades de metabolización de dos a seis veces mayor que la de los adultos (42). A la medida que crecen la velocidad de metabolización se reduce, siendo a los 6 años igual a dos veces la del adulto (43). En general, en los niños se observan semividas de eliminación más cortas y V_d superiores a los de los adultos, lo que implica CL superiores y por consiguiente dosis relativas al peso (mg/kg) que pueden ser del orden de 2 a 3 veces superiores a las necesarias en adultos (44).

Por otro lado, en pacientes con edades superiores a los 65 años se aprecian alteraciones en la función gastrointestinal, la composición de la masa corporal, las proteínas plasmáticas y las funciones hepática y renal (42). Estas alteraciones influyen en el perfil cinético de los FAE, resultando en disminución de la absorción activa, alteración del volumen de distribución, alteración del metabolismo hepático y disminución de la filtración glomerular (43).

El embarazo puede tener efectos sobre la absorción, la unión a proteínas, la distribución, el metabolismo y la eliminación renal de los FAE, debido a una combinación de factores que incluyen modificaciones en el peso corporal, alteraciones hemodinámicas,



cambios hormonales y la contribución de la unidad fetoplacentaria, que deben considerarse para optimizar el tratamiento con FAE (42,45).

En pacientes que padecen otras enfermedades, el ADME de los FAE puede estar significativamente afectado por cambios en la homeostasis causada por diferentes enfermedades, incluyendo la insuficiencia hepática, renal o cardíaca y otras (42). En la tabla 1.9 se recoge los FAE recomendados en pacientes epilépticos con patologías concomitantes.

Tabla 1.9. Utilización recomendada de FAE en pacientes con patologías concomitantes (46).

Patología	Indicados	Desaconsejados
Insuficiencia hepática	TPM, VGB, GBP, LEV, PGB, OXC, LCM	VPA, LTG
Insuficiencia renal	TGB, VPA, LTG, PHT, ESM	VGB, GBP, PGB
Cardiopatía	VPA, TGB, LTG, GBP, VGB, LEV, TPM, ZNS	PHT
Porfiria	VGB, PGB, LEV, GBP	CBZ, ESL, VPA, PRM, PB, LTG, TGB, TPM, ZNS, LCM, RTG
Discapacidad mental y deterioro cognitivo	GBP, LEV, LTG, LCM, ESL, RTG	CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Neumopatía	GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS, LCM, ESL, RTG	PB, PRM
Infección por VIH	PGB, TPM, LEV, LCM, ESL, RTG	CBZ, PB, PHT, PRM
Psiquiatría	CBZ, OXC, ESL, LTG, VPA	PHT, PB, PRM, TGB, TPM, LEV

FAE: Fármaco Antiepiléptico. LEV: levetiracetam. LTG: lamotrigina. OXC: oxcarbazepina. ZNS: zonisamida. VPA: ácido valproico. CBZ: carbamazepina. TPM: topiramato. GBP: gabapentina. ESL: eslicarbazepina. PB: fenobarbital. CLB: clobazam. PGB: pregabalina. TGB: tiagabina. LCM: lacosamida. PHT: fenitoína. VGB: vigabatrina. RFM: rufinamida. ESM: etosuximida. CZP: clonazepam. PRM: primidona. RTG: retigabina.



1.3.2. Limitaciones de los tratamientos con fármacos antiepilépticos

Una de las principales limitaciones del tratamiento con FAE consiste en que en un 20 – 30 % de los casos no se consigue controlar las crisis epilépticas (1). Además, presentan otra serie de particularidades que deben ser tenidas en cuenta: i) son tratamientos crónicos en los que es imprescindible una estricta adherencia al régimen prescrito; ii) presentan una gran variabilidad interindividual, lo que implica que incluso dentro del rango de concentraciones terapéutica el paciente puede necesitar ajuste de dosis; iii) poseen efectos adversos importantes y comparten la vía de metabolismo con un elevado número de medicamentos que pueden dar lugar a numerosas interacciones, aumentando o disminuyendo tanto el efecto de los tratamientos asociados como el de los FAE.

1.3.2.1. Interacciones

Según Patsalos (47), el 98 % de las interacciones con los FAE son de tipo farmacocinético, siendo los FAE responsables de un elevado número de interacciones que pueden ocurrir entre distintos ellos o entre FAE y otros medicamentos. Algunas de estas interacciones se consideran clínicamente relevante (si incrementan o disminuyen el CL en más de un 15 – 20 % (48)). Las interacciones farmacocinéticas se caracterizan por cambios en los niveles plasmáticos del fármaco o su metabolito. Los procesos implicados son la absorción (concretamente la gastrointestinal), la distribución (la unión a proteínas), el metabolismo (mayormente las isoenzimas del citocromo P450 – CYP y la uridil glucuronil transferasa - UGT), y la eliminación (renal) (47). De los cuales merecen destaque por su transcendencia en la práctica clínica las siguientes (42):

- **Inhibición enzimática** ocurre por competición entre fármacos para unirse al mismo lugar activo de la enzima responsable por el metabolismo del FAE. Como consecuencia de ello, se reduce la actividad enzimática y se incrementa los niveles de FAE en plasma.

- **Inducción enzimática** consiste en un aumento de la actividad enzimática consecuencia de un estímulo de la actividad de la isoenzima que interviene en el metabolismo del FAE, que hace con que se disminuya los niveles de FAE en plasma.

- **Desplazamiento de la unión a la proteína** es importante solo en los FAE que se une en un elevado porcentaje a las proteínas. En estos casos, el desplazamiento del FAE de la unión a la proteína por otro fármaco, produce un aumento de la fracción libre del



FAE, la responsable de la acción farmacológica, y, por tanto, puede desencadenar toxicidad. Ejemplo de ello es la interacción PHT y VPA.

1.3.2.2. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de los FAE, al igual que ocurre con medicamentos de otros grupos terapéuticos, condicionan algunas veces la utilización de estos en la práctica clínica. La tabla A2.4 (Anexos), recoge las principales reacciones adversas de estos medicamentos.

1.3.3. Utilización de la TDM para controlar el tratamiento

La monitorización de la concentración de los fármacos permite optimizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos adversos, siempre que se haya establecido previamente una relación entre las concentraciones de fármaco y sus efectos clínicos, definiéndose un margen terapéutico de referencia, como el intervalo de confianza de concentraciones en el que la probabilidad de eficacia es más alta y la de toxicidad más baja (49). Los intervalos terapéuticos son intervalos de referencia, debido a que las variabilidades interindividuales consecuencia de las características únicas de cada paciente hacen con que el intervalo deba de ser individualizado. Sin embargo, debido a que como consecuencia de las características únicas de cada paciente, muchos pacientes pueden conseguir beneficios terapéuticos a concentraciones de fármaco que se encuentran fuera del margen preestablecido, en estos casos, el intervalo debe ser individualizado (50).

1.3.3.1. Justificación de la utilización del TDM en los FAE

La monitorización de fármacos antiepilépticos es una práctica común que se ha iniciado hace más de 40 años (45,51) y supuso una mejora en la terapia con estos fármacos. El uso de la TDM está debidamente justificado cuando existe un margen terapéutico de referencia (MTR) y se reúna algunas de las siguientes condiciones (42):

- a) Presentar estrecho margen terapéutico;
- b) Presentar acción reversible, que no desarrolle tolerancia a los efectos;
- c) Presentar actividad terapéutica *per se* atribuida al fármaco y no a sus metabolitos, a menos que se determinen;
- d) Presentar relación entre las concentraciones en cerebro y las concentraciones de fármaco libre en sangre;
- e) Presentar baja correlación entre la dosis administrada y la concentración de fármaco alcanzada en fluidos biológicos, atribuible a:



- i) Una eliminación por metabolismo con elevada variabilidad interindividual y afectada por otros fármacos que pueden inducir o inhibir su biotransformación;
- ii) Un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas que puede modificarse en determinadas situaciones patológicas o con la asociación al tratamiento de fármacos que pueden competir por los mismos sitios de unión, dando lugar a cambios en la fracción de fármaco libre que es la farmacológicamente activa;
- iii) Una amplia variabilidad en la biodisponibilidad;
- iv) Un comportamiento cinético no lineal que produzca cambios drásticos en las concentraciones con mínimas modificaciones en la dosificación.

Entre los FAE autorizados en España, reúnen con las condiciones de justificación de la monitorización el ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína y el fenobarbital (42).

1.3.3.2. Ventajas de la TDM

La TDM es de especial interés en las poblaciones donde por sus características fisiológicas o fisiopatológicas no se ha podido llevar a cabo estudios que permitiesen establecer los valores de los parámetros farmacocinéticos. Ejemplo de ello son los niños, los ancianos, las embarazadas y las personas con otras patologías asociadas. Además, permite establecer interacciones farmacológicas y verificar la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Los pacientes pediátricos constituyen una población favorecida por la TDM, ya que la farmacocinética de los FAE está significativamente influenciada por la edad, con cambios en los parámetros CL y V en las diferentes etapas de maduración a lo largo del desarrollo de los niños (42).

Las mujeres a lo largo de su edad fértil experimentan diferentes procesos fisiológicos que pueden influir sobre la farmacocinética de los FAE. Ejemplo de ello son algunas fases del ciclo menstrual, en las cuales el número de crisis epilépticas puede verse duplicado, se le conoce a esta crisis epiléptica dependiente del ciclo menstrual como epilepsia catamenial. Durante el embarazo, no suele haber un incremento de las crisis epilépticas, pero la monitorización de los niveles de los FAE es recomendable, ya que existe un aumento del aclaramiento de algunos FAE con una gran variabilidad interindividual. A lo largo del puerperio y lactancia se recomienda la TDM, una vez que los niveles de los FAE suelen aumentar hasta la décima semana. No obstante, no hay razones para retirar los FAE de pri-



mera generación, ya que estos no pasan a la leche materna en concentraciones con repercusión clínica (52).

La epilepsia en los ancianos es más frecuente que en las demás poblaciones aunque suele estar infradiagnosticada. La justificación de la monitorización en este grupo etario se centra en las alteraciones fisiológicas inherentes a estos pacientes, que pueden condicionar procesos farmacocinéticos y por tanto, alterar los niveles de los FAE en plasma (53).

Otra ventaja de la TDM en los pacientes tratados con FAE se justifica por las patologías concomitantes que son más frecuentes en la población epiléptica. Esas comorbilidades así como la interacción entre tratamientos deben ser tomadas en cuenta (46).

La TDM es una herramienta útil en el establecimiento del régimen posológico en la práctica clínica, no obstante, además de las concentraciones de fármaco, se debe tener en cuenta la respuesta del paciente (42).

1.3.4. Problema de establecer régimen posológico eficiente al principio del tratamiento farmacológico

En la práctica clínica al principio del tratamiento se carece de información sobre el perfil cinético del fármaco en el paciente. Por ello y, dada a la ya comentada gran variabilidad interindividual observada en la PK de los FAE, se suele recurrir a modelos PopPK (farmacocinética poblacional) y a la información obtenida en la TDM para, mediante ajuste bayesiano, estimar los parámetros PK en el paciente y establecer un régimen posológico adecuado a las características individuales. Sin embargo, la aplicación de métodos bayesianos requiere disponer de información sobre parámetros PK en grupos específicos de población, tanto sobre valores medios y variabilidades como sobre las covariables (COV) demográficas, patológicas o de tratamiento responsables de la variabilidad observada en el comportamiento PK de los FAE. De ahí, y en vista de la ausencia de modelos actualizados en distintos grupos de pacientes de la población española, surge la necesidad de desarrollar nuevos modelos PopPK para pacientes epilépticos de nuestro entorno.

1.4. Farmacocinética Poblacional

1.4.1. Consideraciones generales y utilidad de los modelos PopPK

La PopPK es una metodología matemático estadística desarrollada por Sheiner y Beal en las décadas de 70 y 80 del siglo pasado (54) que permite el tratamiento de los datos generados durante la práctica clínica, los cuales suelen ser escasos y obtenidos de acuerdo con requerimientos de tipo clínico como ocurre en la TDM (55). Así, pues, la PopPK plan-



tea un enfoque diferente que ha pasado de considerar la estimación de los parámetros PK individuales a la caracterización del comportamiento cinético del fármaco en una población determinada (56). Permitiendo cuantificar tanto la variabilidad dentro de la población, como la influencia de factores en la variabilidad interindividual. Algunos de estos factores se recogen en la tabla 1.10.

Tabla 1.10. Factores que pueden influir en VII farmacocinética.

Antropométricos	peso corporal, superficie corporal, altura, etc.
Fisiológicos	edad, sexo, embarazo, etc.
Genético	especialmente los que afectan procesos de biotransformación y transporte
Ambientales	tabaco, dieta, etc.
Fisiopatológicos	insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc.
Terapéuticos	interacciones entre fármacos
Otros factores	influencia de los ritmos circadianos, falta de adherencia al tratamiento, etc.

Tabla adaptada de Fernández de Trocóniz et al. 2013 (57).

Además de la variabilidad interindividual, las diferencias entre las concentraciones observadas y las esperadas puede ser consecuencia de la variabilidad residual, con algunos ejemplos recogidos en la tabla 1.11.

Tabla 1.11. Algunos de los factores que pueden influir en la VRes

Terapéuticos	error en la dosis administrada
Registro	error en los tiempos de muestreo registrados
Analíticos	error en determinación de concentraciones

Tabla adaptada de Fernández de Trocóniz et al. 2013 (57).

Los objetivos fundamentales de esta metodología pueden ser agrupados en los siguientes puntos ((57)):

- Estimar los valores promedios de los parámetros farmacocinéticos en una población determinada;
- Identificar y evaluar factores responsables de la variabilidad interindividual asociada a los parámetros farmacocinéticos;



- Evaluar y cuantificar las diferentes fuentes de variabilidad asociadas a los parámetros farmacocinéticos (variabilidad intraindividual e interindividual) y a las concentraciones experimentales (variabilidad residual);

Algunas de las ventajas asociadas a uso de esta metodología incluyen (fotocopias):

- Obtener información farmacocinética a partir de datos escasos como los provenientes de la TDM;
- Estimar los parámetros farmacocinéticos en poblaciones especiales, donde la toma de muestras es limitado por razones médicas y éticas.

En la actualidad, la utilización de la PopPK se ha extendido a diferentes etapas del desarrollo de fármacos, siendo una metodología que cuenta con el reconocimiento por parte de la FDA y de la EMA (58,58,59,59).

1.4.2. Modelos de efectos mixtos no lineales

Los modelos de efectos mixtos no lineales incluyen dos componentes fundamentales: un modelo estructural, definido por parámetros de efectos fijos que relacionan las variables dependientes, como son las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, con las variables independientes, como el tiempo y la dosis; y un modelo estadístico, definido por parámetros de efectos aleatorios que evalúan la variabilidad de los parámetros de efectos fijos y las variables dependientes.

Estos modelos consideran que la variabilidad total observada en la respuesta medida en una muestra de n individuos es producto del error residual y de la variabilidad interindividual. Por tanto, en un modelo de efectos mixtos, la concentración observada en un individuo es descrita por la ecuación 1.

$$y_{ij} = f_{ij}(\theta_i, x_{ij}) + \varepsilon_j \quad \text{Ecuación 1}$$

siendo y_{ij} para $j=1, \dots, n$, las observaciones experimentales del individuo i a cada uno de los tiempos x_{ij} . θ_i es el vector de parámetros PK del individuo i . f_{ij} es una función no lineal que establece la relación entre predicciones y parámetros PK en cada individuo i , es decir, corresponde al modelo estructural que mejor ajusta las observaciones experimentales de cada individuo i a cada tiempo j . ε_j es el error o diferencia entre el valor de la variable dependiente observado al tiempo j y el predicho a ese mismo tiempo.

La ecuación 1 forma parte del modelo poblacional y se define para los n individuos que constituyen la muestra ($i=1, \dots, n$). Se asumen, en general, que los valores de ε_j son



independientes y presentan una distribución simétrica de media cero y varianza σ^2 , y representa la variabilidad residual. Los parámetros PK (θ_i) son los mismos para todos los individuos de la población, pero sus magnitudes pueden variar de un individuo a otro, como queda reflejado en la siguiente ecuación:

$$\theta_i = g(\bar{\theta}, z_{ij}) + \eta_j \quad \text{Ecuación 2}$$

siendo, g el modelo PK estructural que mejor describe el valor esperado de θ_i (vector de parámetros PK individuales) como función de una serie de COV específicas de cada individuo z_{ij} , tales como peso, edad, etc. (que pueden variar con el tiempo), y θ el vector de parámetros PK poblacionales. η_j representa la desviación aleatoria del vector de parámetros PK individuales θ_i con respecto a la predicción de los poblacionales θ .

Se asume que los valores de η_j son independientes y presentan una distribución simétrica de media cero y varianza ω^2 , representativa de la variabilidad interindividual aleatoria asociada al parámetro θ . Los modelos de efectos mixtos no lineales son modelos jerárquicos que presentan dos niveles de variabilidad: los efectos aleatorios interindividuales (η_j), que pertenecen al primer nivel, y los efectos aleatorios residuales (ε_{ij}), que pertenecen al segundo, estando éstos últimos anidados en los primeros.

En resumen, los modelos no lineales de efectos mixtos proporcionan información sobre:

- Parámetros de efectos fijos: valores poblacionales de los parámetros PK (θ) del modelo estructural y sus relaciones con las COV analizados en el estudio.
- Parámetros de efectos aleatorios: representativos de la variabilidad interindividual y variabilidad residual expresados por las varianzas ω^2 y σ^2 de las distribuciones de los valores de η_j y ε_j , respectivamente; obtenidas, su vez, de los valores de las matrices varianza-covarianza Ω y Σ .



1.4.2.1. Modelo estructural

Este modelo define la evolución en el tiempo (variable independiente) de las respuestas medidas (concentraciones plasmáticas de fármaco cuando se trata de un modelo PK) mediante ecuaciones integradas o diferenciales, que establecen su relación con los parámetros de efectos fijos (CL, Vd, etc.). La estructura del modelo es habitualmente compartimental y debe contemplar el número de compartimentos necesarios para caracterizar adecuadamente la evolución de concentraciones plasmáticas del fármaco así como cuantificar la velocidad de transferencia entre los mismos. Para ello se utilizan una serie de criterios de selección de modelos descritos en el apartado 1.2.3.1 del presente capítulo que permiten obtener un modelo base. A partir de este se desarrollará un modelo de COV que incluya aquellas que puedan tener influencia estadísticamente significativa sobre alguno de los parámetros PK del modelo estructural seleccionado. Los parámetros de regresión de las COV incluidas en el modelo estructural que relacionan dichas COV con los parámetros PK (θ) constituyen los denominados parámetros de efectos fijos.

1.4.2.2. Modelo estadístico

Este modelo define la variabilidad interindividual y el error residual, incluyendo cuando se precisa la variabilidad interocasión a través de los denominados parámetros de efectos aleatorios. Estos permiten estimar con precisión los parámetros de efectos fijos así como la variabilidad de estos en la población y las estimaciones empíricas individuales bayesianas (EBE, *Empirical Bayes Estimates*) de los parámetros PK. El análisis de los diferentes factores pronóstico estudiados con las EBE permite identificar tanto subpoblaciones como el tipo de relación (lineal, exponencial, etc.) entre ellas. Para que una COV pueda ser incluida en el modelo debe observarse una tendencia clara de su influencia sobre las EBE del parámetro PK evaluado y la η , mediante un análisis gráfico y estadístico. Además, su inclusión debe ir acompañada de una reducción de la variabilidad inicialmente observada en dicho parámetro.

La selección del modelo de variabilidad interindividual (asumiendo una distribución normal) está condicionada por el tipo de datos experimentales, siendo los más ampliamente utilizados:



- Modelo aditivo:

$$\theta_i = \bar{\theta} + \eta_i \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2) \quad \text{Ecuación 3}$$

- Modelo proporcional (coeficiente de variación constante):

$$\theta_i = \bar{\theta} \cdot (1 + \eta_i) \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2) \quad \text{Ecuación 4}$$

- Modelo exponencial:

$$\theta_i = \bar{\theta} \cdot e^{\eta_i} \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2) \quad \text{Ecuación 5}$$

La magnitud de la variabilidad interindividual (VII) se denota por su coeficiente de variación (CV) expresado en porcentaje y se calcula a partir de las ecuaciones 6 y 7 para los modelos de variabilidad proporcional/exponencial y aditivo, respectivamente.

$$CV(\%) = \sqrt{\omega^2} \times 100 \quad \text{Ecuación 6}$$

$$CV(\%) = \frac{\sqrt{\omega^2}}{\bar{\theta}} \times 100 \quad \text{Ecuación 7}$$

La selección del modelo de variabilidad de error residual está condicionada por el diseño del estudio poblacional. A continuación se muestran los modelos de variabilidad residual más ampliamente utilizados:

- Modelo de error aditivo: independiente del valor de las concentraciones predichas individuales.

$$y_{ij} = f(\theta_i, D_i, x_{ij}) + \varepsilon_j \quad \varepsilon_j \sim N(0, \sigma_1^2) \quad \text{Ecuación 8}$$

- Modelo de error exponencial/proporcional: proporcional al valor de las concentraciones predichas individuales.



$$y_{ij} = f(\theta_i, D_i, x_{ij}) \times (1 + \varepsilon_j) \quad \varepsilon_j \sim N(0, \sigma_1^2) \quad \text{Ecuación 9}$$

- Modelo mixto o híbrido (aditivo-proporcional):

$$y_{ij} = f(\theta_i, D_i, x_{ij}) \times (1 + \varepsilon_{1j}) + \varepsilon_{2j} \quad \varepsilon_{1j}, \varepsilon_{2j} \sim N(0, \sigma_1^2), N(0, \sigma_2^2) \quad \text{Ecuación 10}$$

donde $f(\theta_i, D_i, x_{ij})$ representa la concentración individual predicha mediante el correspondiente modelo estructural PK (f), en función de los valores individuales de los parámetros PK (θ), la dosis administrada (D_i) y los tiempos j de determinación de las concentraciones en el individuo i (x_{ij}).

La magnitud de la variabilidad aleatoria residual suele presentarse como CV expresado en porcentaje y su cálculo depende del tipo de modelo de error, proporcional/exponencial (ecuación 11) o aditivo (ecuación 12):

$$CV(\%) = \sqrt{\sigma^2} \times 100 \quad \text{Ecuación 11}$$

$$CV(\%) = \frac{\sqrt{\omega^2}}{\bar{y}} \times 100 \quad \text{Ecuación 12}$$

siendo \bar{y} el valor promedio de todas las observaciones experimentales.

En general, el modelo aditivo es adecuado para definir la variabilidad residual cuando las concentraciones experimentales son del mismo orden de magnitud. En PK poblacional, es ampliamente admitido que el modelo proporcional es el modelo de error que mejor suele explicar el error residual asociado a las observaciones experimentales exceptuando el caso en el que las concentraciones más bajas estén próximas al límite de cuantificación de la técnica analítica empleada. En esta situación concreta, se puede añadir un componente aditivo al modelo de error proporcional (ecuación 13) como factor corrector en las concentraciones cercanas a dicho límite.

$$y_{ij} = f(\theta_i, D_i, x_{ij}) + [f(\theta_i, D_i, x_{ij}) \times \varepsilon_{1j}] + \varepsilon_{2j} \quad \text{Ecuación 13}$$



Además, es preciso tener en cuenta la posible influencia de las COV sobre la estructura del modelo de error residual. Otra posibilidad es que esta variabilidad puede no ser independiente del sujeto en estudio, en cuyo caso la inclusión de variabilidad interindividual en dicho modelo (ecuación 14) puede disminuir la influencia sobre el ajuste de algunos individuos con concentraciones experimentales que se desvían excesivamente de las predichas en ausencia de estas consideraciones.

$$y_{ij} = f(\theta_i, D_i, x_{ij}) + [f(\theta_i, D_i, x_{ij}) \times \varepsilon_{1j} + \varepsilon_{2j}] \cdot e^{\eta_{ij}} \quad \text{Ecuación 14}$$

Por otra parte, los parámetros farmacocinéticos individuales pueden modificarse a lo largo del tiempo debido a diversos factores como la edad, la variación del peso corporal, tratamiento concomitante, etc. Estos cambios son predecibles y pueden ser descritos mediante modelos de covariables que varían a lo largo del tiempo. No obstante, en ocasiones estas variaciones se presentan de manera aleatoria sin seguir un patrón. La inclusión de la variabilidad interocasión (VIO) permite caracterizar un individuo en ocasiones distintas. Esta se puede modelizar y cuantificar junto con la VII de acuerdo con los modelos descrito en la ecuación 15 y ecuación 16 (57).

$$\theta_{i, OCn} = \bar{\theta} + \eta_i + K_{i, OCn} \quad \text{Ecuación 15}$$

$$\theta_{i, OCn} = \theta + \eta_i \cdot e^{(\eta_i + K_{i, OCn})} \quad \text{Ecuación 16}$$

1.4.2.3. Métodos de estimación

En la estimación de los parámetros de efectos fijos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$, de cualquier modelo es preciso identificar aquellos que consigan un mejor ajuste de los datos. El criterio aplicado para su selección es la minimización del valor de la función objetivo (OFV, *Objective Function Value*), que cuantifica las diferencias entre las respuestas observadas y predichas para un conjunto dado de parámetros. La aproximación general incluye la estimación de las derivadas parciales de la OFV respecto a cada uno de los parámetros θ . La minimización o maximización de la función se determina haciendo dichas derivadas parciales igual a cero.

Los términos θ que cumplan esta condición se obtienen a través de un proceso iterativo que resuelve el sistema de derivadas parciales por integración numérica. El método



de estimación habitualmente utilizado en modelos de efectos mixtos no lineales está basado en una aproximación de máxima probabilidad (ML, *Maximum Likelihood*). ML es una alternativa a la función objetivo de mínimos cuadrados que busca maximizar la función de probabilidad o de su logaritmo. En términos generales, la función de probabilidad está definida por la ecuación 17.

$$L = F(Y, modelo) = \prod_{i=1}^n \{p[y_i, \text{parámetros del modelo } (x_i)]\} \quad \text{Ecuación 17}$$

De acuerdo con esta relación se predice, con los datos de la muestra estudiada, la probabilidad (L) de que ocurran los valores de las variables dependientes (concentraciones plasmáticas del fármaco), para un modelo de regresión determinado. Asumiendo que todas las observaciones son independientes unas de otras, para el modelo esta probabilidad es la suma geométrica (\prod , de $i = 1$ a n casos) de las probabilidades para las observaciones de cada individuo, y los parámetros θ para los valores x . La suma geométrica es la multiplicación de las probabilidades individuales a través de los casos. Las estimaciones de parámetros de máxima verosimilitud pueden obtenerse maximizando la ecuación 15. Como es habitual cuando esta función se expresa como logaritmos naturales, la suma geométrica se convierte en una suma aritmética (\sum de $i = 1$ a n casos). Cuanto mayor sea la probabilidad, L, de un modelo concreto, mayor será la probabilidad de que los valores de la variable dependiente se presenten en la muestra y en consecuencia mejor ajuste de los datos al modelo. Dado que resulta de gran dificultad resolver de manera exacta dicha ecuación ya que la mayoría de los modelos PK presentan una dependencia no lineal entre las observaciones y los efectos aleatorios, se han desarrollado diferentes aproximaciones con el objetivo de simplificar el proceso de maximización de la probabilidad.

NONMEM v.7.3. es un programa que implementa diferentes algoritmos de estimación de parámetros poblacionales. El método de estimación debe ser seleccionado en función del tipo de datos (continuos, binarios, etc.), del tiempo de cálculo (*run time*) y del grado de linealidad de los efectos aleatorios en el modelo.

Los métodos de estimación clásicos están basados en el principio de máxima verosimilitud (60) y los más empleados son el método de primer orden (FO, *First Order Method*), método de primer orden con estimación condicional (FOCE, *First Order Conditional Method*) y el laplaciano (LAPLACIAN). Estos métodos de estimación se basan en el algoritmo Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno para maximizar la probabilidad y solo difieren en la forma de realizar la aproximación (61).



En el método FO la probabilidad se linealiza con respecto a los efectos aleatorios usando la aproximación a los términos de primer orden de la serie de Taylor, lo que introduce un sesgo que se incrementa cuanto mayor es la magnitud de los parámetros de efectos aleatorios (62). A pesar de ello, su rapidez le sigue confirmando importancia en estadios iniciales del desarrollo de modelos complejos que requieren tiempos de análisis muy elevados.

El método FOCE realiza la linealización utilizando la serie de Taylor para $\eta_i = \hat{\eta}_i$, lo cual permite solventar, en parte, el sesgo en la estimación de los parámetros poblacionales obtenidos con el método FO que solo considera las de primer orden. El método FOCE con la opción INTERACTION, tiene en cuenta la interacción entre η - ε y es especialmente recomendado en estudios con muestreos exhaustivos en cada individuo.

En el caso de modelos muy alejados de la linealidad, así como para el ajuste de datos categóricos, el método LAPLACIAN que emplea las segundas derivadas parciales suele ser el más indicado.

Además de los métodos de estimación clásicos basados en la linealización de la función de probabilidad se han desarrollado algoritmos de esperanza matemática-maximización en dos etapas (EM, *Expectation-Maximization*). Estos métodos utilizan dos etapas secuenciales, la primera, el paso de esperanza matemática evalúa la probabilidad usando las estimaciones de los parámetros actuales seguido del paso de maximización de la probabilidad esperada en la fase previa. La versión 7 de NONMEM implementa varios métodos con esta estrategia que difieren en el desarrollo del primer paso, como son el método iterativo en dos etapas (ITS, *Iterative Two Stage*), los métodos de muestro intensivo (IMP, *Monte Carlo Importance Sampling* e IMPMAP, *Importance Sampling Assisted by Mode A Posteriori*) o la aproximación estocástica de EM (SAEM, *Stochastic Approximation EM*). Este último método de estimación, en el que se basa el programa de modelado PK poblacional MONOLIX (Lixoft, Orasy, France), usa un algoritmo que utiliza una densidad de muestreo centrada en la posición previa en lugar de la media condicional de la densidad individual a posteriori (61).

1.4.3. Selección de modelos

Para el correcto desarrollo de modelos PK poblacionales es necesario establecer unos criterios de diagnóstico que permitan seleccionar aquellos, que cumpliendo el principio de parsimonia, describan mejor la evolución de los niveles de fármaco y sean fácilmente interpretables y clínicamente aceptables (63).



1.4.3.1. Criterios estadísticos

Minimización satisfactoria: la principal causa de una minimización no satisfactoria es la sobreparametrización del modelo y se puede solucionar otorgando una mayor libertad a los límites de los parámetros de efectos fijos o aleatorios o simplificando el modelo.

- Prueba de razón de verosimilitud (LRT, *Likelihood Ratio Test*): consiste en seleccionar aquel modelo que presente un valor mínimo de OFV, el cual equivale a menos dos veces el valor del logaritmo de la máxima verosimilitud. El valor mínimo de la OFV para un modelo particular y una base de datos concreta se asocia con un “mejor ajuste” de los datos, indicando la reducción de las diferencias entre los valores predichos y observados. No obstante, el valor absoluto de la OFV no garantiza por sí solo el mejor modelo, ya que puede ser un método de estimación-dependiente y asociarse a un error tipo I aumentado (64,65). Se asume que la diferencia del valor de la OFV de dos modelos jerárquicos o anidados sigue una distribución X^2 con grados de libertad igual a la diferencia de parámetros entre los dos modelos. Con estas asunciones, se requiere una disminución del OFV de 3,84 ó 6,63, en modelos con un grado de libertad de diferencia, para garantizar un cambio estadísticamente significativo a niveles de probabilidad de $p < 0,05$ o $p < 0,01$, respectivamente (66).

1.4.3.2. Precisión en la estimación de parámetros

La precisión de los parámetros estimados puede cuantificarse mediante los errores estándar (SE, *Standard Error*) o los intervalos de confianza (IC). Los SE pueden estimarse a partir de la matriz de información de Fisher, el perfil del logaritmo de verosimilitud (*log-likelihood profiling*) y técnicas de simulación tipo bootstrap.

La incertidumbre de los parámetros estimados, tanto de efectos fijos como aleatorios, se evalúa habitualmente mediante el SE expresado porcentualmente (RSE, *Relative Standard Error*) (ecuación 18).

$$RSE(\%) = \frac{SE}{Estimado} \times 100 \quad \text{Ecuación 18}$$

siendo el estimado el valor medio del parámetro evaluado (parámetro de efecto fijo o aleatorio). Valores de RSE superiores al 25 % y al 50 % para los parámetros de efectos fijos y



aleatorios, respectivamente, implican una reducida precisión o elevada incertidumbre en la estimación del parámetro (67).

1.4.3.3. Evaluación de la contracción de la varianza (*shrinkage*)

La escasez de datos por individuo (*sparse data*) puede originar dificultades en la estimación de parámetros por un sobreajustado, sesgo hacia el valor típico poblacional o contracción de la varianza en los parámetros de efectos aleatorios, el cual se puede cuantificar a través de la estimación del *shrinkage* correspondiente a cada tipo de parámetro de efectos aleatorios (ecuaciones 19 y 20):

$$\varepsilon - shrinkage = 1 - SD(IWRES) \quad \text{Ecuación 19}$$

$$\eta - shrinkage = 1 - \frac{SD(EBE)}{\omega} \quad \text{Ecuación 20}$$

donde SD (IWRES) y SD (EBE) son la desviación estándar (SD, *standard deviation*) de los residuales ponderados individuales (IWRES=observaciones-IPRED/ σ) y las estimaciones empíricas individuales bayesianas (EBE, *Empirical Bayes Estimates*), respectivamente; σ , es la magnitud del error residual y ω es la desviación estándar de la estimación poblacional de la variabilidad interindividual (η).

Valores elevados de ε -*shrinkage* y η -*shrinkage* indican la inconveniencia de utilizar métodos de diagnóstico gráficos basados en predicciones individuales (IPRED) o EBE, respectivamente.

1.4.3.4. Identificación de valores atípicos (*outliers*)

Los valores atípicos, también denominados *outliers*, son aquellos que difieren del resto de los datos sin una clara justificación para su eliminación. Estos valores discrepantes pueden tener una elevada influencia en la estimación de los parámetros PK poblacionales por lo que resulta de gran relevancia su identificación y evaluación para determinar si deben ser eliminados del conjunto de datos a analizar. En PK de poblaciones, la diferencia entre la concentración de fármaco cuantificada y la estimada (residual) por el modelo desarrollado es un parámetro ampliamente utilizado para cuantificar la bondad del ajuste PK del modelo desarrollado. Los valores absolutos de estos residuales ponderados *WRES* superio-



res a cuatro son susceptibles de ser considerados como valores que no siguen la distribución de la población estudiada, o sea, valores atípicos.

1.4.3.5. Inspección de los diagnósticos gráficos

Las técnicas de análisis gráfico son muy válidas para examinar la distribución de los parámetros de efectos fijos y aleatorios. Las gráficas de bondad de ajuste (GOF, *Goodness of Fit Plots*) facilitan la evaluación visual de los resultados obtenidos con el modelo PK propuesto en contraposición con los datos experimentales. A continuación se recogen los gráficos más relevantes e informativos propuestos para la selección de modelos PK poblacionales (59,67-69):

- Observaciones vs. valores de predicciones poblacionales (PRED) en escala lineal y logarítmica que incluyan la línea de identidad y la de regresión lineal.
- Observaciones vs. IPRED en escala lineal y logarítmica que incluyan la línea de identidad y la de regresión lineal.
- Residuales ponderados (WRES) o WRES condicionales (CWRES) vs. PRED.
- Valor absoluto individual de WRES (IWRES) vs. IPRED.
- WRES o CWRES vs. tiempo o tiempo tras la administración (TAD, *Time After Dose*).
- Concentraciones observadas (o variable dependiente), IPRED y PRED vs. tiempo.
- Concentraciones observadas, PRED e IPRED vs. tiempo o TAD en cada individuo.
- Distribución de frecuencias de los errores de predicción normalizados (NPDE, *Normalised Predictions Distribution Errors*), NPDE vs. tiempo y NPDE vs. PRED.
- Histogramas de IWRES y WRES o CWRES.
- Exploración predictiva Visual (VPC, *Visual Predictive Check*).

1.4.3.6. Plausibilidad y relevancia de los resultados

Además de los criterios estadísticos y diagnósticos gráficos expuestos anteriormente es preciso tener en cuenta los siguientes:

- La obtención de resultados fisiológicamente plausibles.



- La disminución de la varianza interindividual o residual al incorporar o eliminar algún parámetro del modelo.
- La relevancia clínica de las COV.
- La constatación de que no existe una elevada correlación entre los parámetros.

1.4.4. Análisis de covariables

Las COV pueden considerarse factores pronóstico que explican parte de la variabilidad de parámetros específicos definidos dentro del contexto de un modelo PK de población. La identificación de las COV es un objetivo primordial en la evaluación de este tipo de modelos y permite explicar de manera más fidedigna la variabilidad PK así como aumentar la capacidad predictiva del modelo y favorecer la individualización de los tratamientos farmacoterapéuticos. La inclusión de factores pronóstico en el modelo debería aportar alguna de las siguientes ventajas:

- Favorecer la interpretación mecanicista del modelo.
- Favorecer la generación de hipótesis.
- Disminuir la variabilidad interindividual.
- Identificar subpoblaciones.
- Aumentar la capacidad predictiva del modelo.
- Mejorar ajustes posológicos en poblaciones determinadas
- Permitir explorar el posible impacto de COV en el modelo.

El primer paso en el modelado de COV es aplicar los conocimientos recogidos en estudios previos así como tener en cuenta la utilidad clínica de la inclusión de las mismas. Además, es importante analizar si los datos y el diseño disponibles son adecuados para detectar el efecto de las COV.

1.4.4.1. Tipos de covariables

Existen diferentes clasificaciones de los posibles factores pronóstico a evaluar. En función de la información que aportan las COV se pueden agrupar en:

- Antropométricas: peso total (TBW, *total body weight*), altura (HGT, *height*), índice de masa corporal (BMI, *body mass index*), etc.
- Fisiológicas: edad (AGE, *age*), sexo (SEX, *sex*), etc.



- Parámetros bioquímicos: creatinina sérica (CREA), albúmina sérica (ABS), etc.
- Variables fisiopatológicas: diálisis, neutropenia, etc.
- Variables del estudio: centro, técnica analítica, diseño, respondedores, etc.
- Grado de exposición: fármaco, metabolito, dosis, etc.
- Parámetros de la enfermedad: duración de la enfermedad, respuesta, etc.
- Características del tratamiento: comedicación, tratamientos previos, etc.
- Hábitos o factores conductuales: tabaco, alcohol, dieta, ejercicio, etc.
- Tiempo: tiempo tras la ingesta de comida, comienzo de tratamiento, etc.

En función del tipo de COV analizada se pueden clasificar en:

- Continuas: TBW, HGT, BMI, AGE, etc.
- Categóricas o Discretas:
 - Dicotómicas: SEX, medicación concomitante, etc.

Los factores pronóstico pueden ser introducidos en el modelo PK poblacional siguiendo diferentes expresiones matemáticas en función del tipo de COV analizada.

1.4.4.2. Covariables continuas

La relación entre un parámetro PK poblacional (P) y una COV continua puede expresarse mediante correlaciones de tipo lineal, las cuales pueden expresarse de diferentes formas (ecuaciones 21-24):

$$P = \theta_1 + \theta_{COV} \cdot COV \quad \text{Ecuación 21}$$

$$P = \theta_1 \cdot (1 + \theta_{COV} \cdot COV) \quad \text{Ecuación 22}$$

$$P = \theta_1 + \theta_{COV} \cdot (COV - Med(COV)) \quad \text{Ecuación 23}$$

$$P = \theta_1 + \theta_{COV} \cdot \left(\frac{COV}{Med(COV)} \right) \quad \text{Ecuación 24}$$



donde Med es el valor de la mediana de la COV estudiada, la cual también se expresa con frecuencia como media aritmética.

Especial atención reciben las relaciones alométrica frecuentemente utilizadas, las cuales permiten diferenciar subgrupos de población. Las ecuaciones 25 y 26 se usan para establecer la relación del peso corporal con el CL y el Vd, respectivamente.

$$P = \theta_1 \cdot COV^{0,75} \quad \text{Ecuación 25}$$

$$P = \theta_1 \cdot \left(\frac{COV}{COV}\right) \quad \text{Ecuación 26}$$

La relación entre P y COV puede alejarse de la linealidad, especialmente cuando las COV tienen un rango amplio de valores. Algunas de las expresiones no lineales más habituales se muestran a continuación (ecuaciones 27-30):

$$P = \theta_1 \cdot e^{-\theta_{cov}} \quad \text{Ecuación 27}$$

$$P = \theta_1 \cdot COV^{\theta_{cov}} \quad \text{Ecuación 28}$$

$$\begin{aligned} P &= \theta_1 \cdot (1 + \theta_{1cov} \cdot COV) \text{ si } COV \leq X \\ P &= \theta_1 \cdot (1 + \theta_{2cov} \cdot COV) \text{ si } COV \geq X \end{aligned} \quad \text{Ecuación 29}$$

$$P = \theta_1 + (COV < 40) \cdot \theta_{1cov} + (COV > 40) \cdot \theta_{2cov} \quad \text{Ecuación 30}$$

1.4.4.3. Covariables categóricas

En el caso de variables dicotómicas, como el SEX, que dividen la población en dos grupos se incluye un parámetro θ_{COV} que toma valores de 0 y 1. De esta forma la influencia de la COV solo se manifiesta para uno de los dos grupos, quedando el otro como referencia (ecuación 31-33):



$$P = \theta_1 + \theta_{COV} \cdot COV \quad \text{Ecuación 31}$$

$$P = \theta_1 \cdot (1 + \theta_{COV} \cdot COV) \quad \text{Ecuación 32}$$

$$P = \theta_1 \cdot e^{\theta_{COV} \cdot COV} \quad \text{Ecuación 33}$$

Cuando las COV tienen más de dos categorías pueden introducirse en el modelo según las ecuaciones 34 y 35.

$$\begin{aligned} P &= \theta_1 \text{ si } COV = 1 \\ P &= \theta_2 \text{ si } COV = 2 \\ P &= \theta_3 \text{ si } COV = 3 \end{aligned} \quad \text{Ecuación 34}$$

$$\begin{aligned} P &= \theta_1 \text{ si } COV = 1 \\ P &= \theta_1 + \theta_2 \text{ si } COV = 2 \\ P &= \theta_1 + \theta_2 + \theta_3 \text{ si } COV = 3 \end{aligned} \quad \text{Ecuación 35}$$

1.4.4.4. Selección de covariables: análisis gráfico e inclusión a priori

Uno de los mayores problemas en la construcción de modelos de COV es la sobreparametrización. Esta situación origina dificultades de convergencia y fracasos en la estimación correcta de la covarianza (\$COV). Cuando dos o más COV están altamente correlacionadas (o hay desequilibrio entre COV discretas), habrá que seleccionar aquella o aquellas que tengan mayor influencia en la bondad del ajuste, con el fin de reducir la colinealidad entre las continuas y el desequilibrio entre las discretas (69). No es pertinente, por ejemplo, la inclusión del TBW y la superficie corporal (BSA, *Body Surface Area*) de manera simultánea ya que el segundo parámetro es derivado del primero y estarán por consiguiente altamente correlacionados. Así se puede simplificar en gran medida el complejo proceso de construcción del modelo de COV.

En la construcción del modelo de COV, es imperativo realizar un análisis previo de los factores pronóstico incluidos en el estudio. También es necesario investigar las evidencias fisiológicas previamente descritas sobre su influencia en los parámetros PK del fármaco estudiado. En este sentido, la inclusión de diferentes isoenzimas del citocromo P-450



para explicar la PK de un fármaco que no se metaboliza por esta vía o analizar la variable SEX en un estudio realizado en cáncer de próstata no tiene sentido.

Este análisis inicial debería incluir la representación gráfica de las EBE de los parámetros PK individuales frente a los parámetros de efectos fijos y aleatorios, ayudando a identificar tanto las relaciones como la expresión matemática que pueda caracterizarla más adecuadamente (lineal, exponencial, etc.) (70).

1.4.4.5. Construcción del modelo de covariables

El proceso de identificación y cuantificación de la influencia potencial de COV ha sido ampliamente estudiado debido a su importancia y complejidad metodológica. Todos los procedimientos o metodologías sistemáticas de construcción del modelo de COV tienen limitaciones. A pesar de que permiten obtener modelos con una bondad de ajuste satisfactoria, no existen garantías de encontrar el modelo idóneo.

A continuación se revisan las metodologías más actuales y frecuentemente utilizadas en la identificación y cuantificación de COV así como las más novedosas:

Los modelos aditivos generalizados (GAM, *Generalized Additive Modeling*) son modelos de regresión lineal múltiple que evalúan relaciones lineales y no lineales entre las COV y los parámetros PK del modelo expresadas de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$EBE = a + f(COV_1) + g(COV_2) + \dots + h(COV_N) \quad \text{Ecuación 36}$$

donde a es la intersección y f, g, \dots, h son funciones de tipo lineal y no lineal (71).

Este procedimiento sigue un proceso de inclusión-exclusión utilizando el Criterio de Akaike (AIC, *Akaike Information Criteria*) como criterio estadístico de bondad de ajuste en la selección del modelo. El GAM permite la selección, en etapas iniciales de la construcción del modelo de COV, de posibles factores pronóstico así como el tipo de relación observada (72).

El análisis de COV paso a paso (SCM, *Step-wise Covariate Modeling*) es otro procedimiento de inclusión-exclusión que permite discriminar los efectos pronóstico más relevantes de entre un amplio conjunto de candidatos así como establecer posibles relaciones de una manera sistemática y automatizada. Esta metodología, a diferencia del GAM, permite cualquier tipo de parametrización de las COV además de evaluar la bondad del ajuste de



cada modelo mediante la magnitud de la disminución del OFV. Incluye un primer paso de inclusión de COV para un nivel de significación estadística definido, habitualmente $p < 0,05$, hasta llegar a un modelo que no acepte ninguna COV adicional, denominado modelo completo de COV. A continuación realiza un proceso de eliminación de las COV de una en una acorde a un criterio estadístico más restrictivo, habitualmente $p < 0,01$, hasta llegar al modelo final. Sus principales limitaciones son su sensibilidad a los efectos de colinealidad cuando ésta se presenta entre dos o más COV y que no garantiza la selección del mejor modelo posible ya que es posible que alguna combinación con elevada influencia no llegue a ser evaluada (66,69).

1.4.5. Evaluación del modelo

La evaluación de un modelo es un proceso imprescindible en los análisis PK poblacionales debido a las asunciones cometidas por los diferentes métodos de estimación poblacionales que condicionan la precisión y exactitud de los resultados obtenidos. Aun siendo un procedimiento recomendado por las agencias reguladoras no hay un consenso sobre su realización y corresponde al experto en farmacocinética seleccionar justificadamente la metodología más adecuada (58,59).

Este proceso se define básicamente como la evaluación de la capacidad de predicción de un modelo (58) y debe demostrar que el modelo final es un buen descriptor de los datos para el objetivo deseado (59). Bajo la asunción de Box de que “todos los modelos son erróneos, pero algunos son útiles” (73), la evaluación de un modelo PK puede tener un enfoque descriptivo, si su “utilidad” u objetivo es resumir los datos estudiados, o predictivo si se pretende aplicar en la predicción de resultados clínicos (68,74).

La evaluación de un modelo PK poblacional puede realizarse de forma interna o externa, en función de la base de datos utilizada. La evaluación interna utiliza un subconjunto de los datos totales que se van a analizar, dejando la mayor parte de los datos para la construcción y refinamiento del modelo, mientras que la evaluación externa precisa el uso de una fuente externa de datos, es decir, datos procedentes de un nuevo estudio experimental que no han sido utilizados en el desarrollo del modelo.



1.4.5.1. Parámetros utilizados en la evaluación del modelo

Estos parámetros cuantifican la magnitud de las diferencias entre las observaciones y las predicciones (errores de predicción) así como la exactitud y precisión de las mismas (75).

Entre los parámetros más utilizados destacan la media del error de predicción (MPE, *Median Prediction Error*) para determinar el sesgo de predicción del modelo y la media del error de predicción absoluto (MAPE, *Median Absolute Prediction Error*) o la media de la raíz cuadrada del error (RMSE, *Root Mean Squared Prediction Error*) si lo que se pretende es la evaluación de la precisión. Las siguientes ecuaciones definen el MPE, MAPE y RMSE:

$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \frac{(pred_j - obs_j)}{obs_j} \times 100 \quad \text{Ecuación 37}$$

$$MAPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left[\frac{|(pred_j - obs_j)|}{obs_j} \right] \times 100 \quad \text{Ecuación 38}$$

$$RMSE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sqrt{(pred_j - obs_j)^2} \times 100 \quad \text{Ecuación 39}$$

donde, $pred_j$, representa el j -ésimo valor de concentración predicha; obs_j el j -ésimo valor de concentración observada; y N corresponde al número de concentraciones incluidas en el estudio.

Se consideran modelos precisos y exactos aquellos con un valor de MPE y MAPE o RMSE iguales o inferiores al 15 % y 25 %, respectivamente (57).

Los errores de predicción estandarizados se han utilizado tradicionalmente como un criterio mejorado de evaluación del modelo ya que tienen en cuenta la variabilidad en las predicciones y la correlación entre los errores de predicción en un mismo individuo (76). El programa NONMEM calcula estos parámetros bajo la denominación de WRES y CWRES para los algoritmos de estimación FO y FOCE, respectivamente. Estos parámetros son obtenidos usando la linealización de primer orden de la función del modelo lo que presenta ciertos problemas como el aumento del error tipo I cuando se comparan modelos o se evalúa la influencia de COV (77).



1.4.5.2. Evaluación interna

La evaluación interna consiste en determinar si el modelo desarrollado es adecuado, empleando los mismos datos utilizados en el desarrollo del modelo. Esta metodología es de gran utilidad cuando es complicado o requiere mucho tiempo la obtención de nuevos datos para la evaluación del modelo como, por ejemplo, el caso de los pacientes pediátricos. La evaluación de modelos no sigue una norma estricta y algunos de los métodos sugeridos incluyen criterios estándar de selección de modelos (GOF, shrinkage, RSE, etc.) así como aproximaciones más sofisticadas como las técnicas de remuestreo (bootstrap) (57,78-80).

1.4.5.2.1. Evaluación interna básica basada en las observaciones

Consiste en aplicar los criterios expuestos en el apartado 1.2.3. (Selección de modelos). Así pues, es preciso evaluar la incertidumbre en la estimación de los parámetros, la contracción de la varianza de los efectos aleatorios (*shrinkage*), los diagnósticos gráficos, los GOF, etc.

1.4.5.2.2. Bootstrap

Bootstrap es una técnica general para estimar distribuciones de muestreos. Se han descrito numerosas aproximaciones para establecer la distribución de las muestras generadas a partir de la original (81) siendo el muestreo con reemplazamiento de los individuos que componen la base de datos original, bootstrap no paramétrico, la más frecuente en PK de poblaciones al ser habitual el desconocimiento de la verdadera distribución (68).

Los parámetros de efectos fijos y aleatorios se estiman en cada una de las bases de datos generados por *bootstrap*. Efron y Tibshirani (82) sugieren, de manera general, un número mínimo de 200 conjuntos de datos para estimar el SE de los parámetros estimados y de 1000 para determinar el IC de los mismos. Posteriormente se calcula el valor medio de cada parámetro estimado en las bases de datos bootstrap, así como su IC al 95 %. Se considera un modelo adecuado y estable cuando el valor típico del parámetro poblacional, estimado con la base de datos original, está dentro de los IC 95 % de los parámetros obtenidos en las bases de datos bootstrap.

Los *bootstrap* pueden ser utilizados para la selección de modelos, la evaluación de su estabilidad y la determinación de la confianza en la estimación de los parámetros, por lo



que es considerado uno de los procedimientos de elección en la evaluación de modelos PK poblacionales (83).

1.4.5.3. Evaluación externa

La evaluación externa es un procedimiento que se realiza utilizando datos procedentes de un estudio diferente al utilizado para construir el modelo (base de datos de evaluación). En este tipo de evaluación se comparan los datos predichos por el modelo final (desarrollado con la base de datos original) con las observaciones de la base de datos de evaluación. De hecho, la capacidad del modelo final desarrollado sobre un conjunto determinado de datos cuando se proyecta sobre otros datos diferentes constituye la forma más fiable y segura de establecer la verosimilitud de un modelo desarrollado para su posterior recomendación y utilización en clínica. El procedimiento de comparación es similar al que se realiza en la evaluación interna utilizando, entre otras metodologías, técnicas de remuestreo, evaluación de la incertidumbre en la estimación de los parámetros, shrinkage, etc. (57,74). La validación externa se puede hacer en dos pasos, primero con la base de datos de validación, y posteriormente formar una base de datos que incluye los datos conjuntos de ambas bases y sobre ella volver a validar el modelo (84,85).

1.4.6. Software

1.4.6.1. Software de análisis

El software utilizado en el análisis PK de poblaciones ha sido revisado de manera pormenorizada por diferentes autores debido a la gran relevancia que tiene en este tipo de análisis computacionales (57,65,86-89). Todos los métodos y alternativas de software están basados en una aproximación jerárquica del modelo de efectos mixtos no lineal y se diferencian en la forma en la que estiman los parámetros del mismo. La mayoría de los programas incluyen librerías de modelos estructurales y de error, que están predefinidos, aunque, en ocasiones, puede ser preciso definir modelos más complejos.

La selección del software utilizado en el análisis poblacional exige la consideración de factores como la facilidad de manejo (interfaz intuitiva, plataforma nativa, coste, etc.), el contenido (algoritmos de estimación implementados) y el soporte (clínico y técnico) (88). Siendo Nonmem el programa más ampliamente utilizados en el análisis poblacional basado en una aproximación jerárquica del modelo de efectos mixtos no lineal.



NONMEM v.7.3. (ICON Development Solutions, Hanover, EEUU) es el programa más utilizado en la actualidad, tanto en el ámbito académico como en la industria farmacéutica, para el desarrollo de análisis PK/PD. Este programa fue desarrollado por Beal y Sheiner en la Universidad de California San Francisco en la década de los 70. A pesar de carecer de una interfaz “amigable” o intuitiva y la necesidad de codificar las subrutinas en FORTRAN 77, su diseño le confiere gran versatilidad en el modelado y elevada potencia de cálculo lo que le convierten en el software de referencia en el análisis PK poblacional.

Existen programas complementarios como PsN, Wings for NONMEM, Census 2, Piraña, NONMEMory, PMx, etc. que facilitan el desarrollo de modelos poblacionales basados en el uso del programa NONMEM (90-94). Estos programas satisfacen desde los requerimientos más simples, como la obtención y visualización de resultados de un modelo PK, hasta los métodos de evaluación por bootstrap.

1.4.6.2. Software de exploración gráfica

La exploración de los datos y resultados analizados en el desarrollo de modelos poblacionales requiere el uso de programas capaces de generar gráficos de diagnóstico esenciales en este tipo de estudios. Los programas más utilizados son: S-PLUS, lenguaje R, Xpose, SAS, etc.

1.5. Estado actual de la farmacocinética poblacional de antiepilépticos.

La metodología PopPK ha prosperado en las últimas décadas y como consecuencia de ello se han publicado un elevado número de trabajos que describen modelos PopPK para casi todos los fármacos, incluidos los FAE, aunque en menor medida. Dado que nuestro interés recae sobre la carbamazepina, el fenobarbital y el ácido valproico, en las tablas A5.1, A5.2 y A5.3 (Anexo) se recogen los modelos publicados o descritos en tesis doctorales para estos fármacos hasta abril de 2017.





Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivos.

- 2.1.1. Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales de los fármacos antiepilépticos carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico en pacientes pediátricos, adultos y geriátricos tratados con estos fármacos, a partir de datos procedentes de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, recogidos en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- 2.1.2. Validación interna, mediante técnicas de *bootstrap*, y externa, en un grupo adicional de pacientes, para confirmar la idoneidad de los modelos farmacocinéticos propuestos.
- 2.1.3. Análisis comparativo de los resultados obtenidos con los publicados en la actualidad en relación a los modelos farmacocinéticos poblacionales de los fármacos objeto de estudio.





Capítulo 3

Materiales y Métodos

3.1. Pacientes

El estudio retrospectivo se desarrolló con los datos provenientes de la monitorización de CBZ, PB y VPA de pacientes incluidos en el sistema TDM del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca, España.

Los datos fueron recopilados del programa informático AEMONIT, programa informático de soporte en la monitorización de antiepilépticos desarrollado en la Universidad de Salamanca e implementado en el Servicio de farmacia del Hospital Universitario de Salamanca (95), donde se encontraban almacenados, y posteriormente organizados y separados en hojas de cálculo de Excel en monoterapia, biterapia y triterapia para CBZ, PB y VPA.

Se obtuvieron para cada FAE estudiado dos bases de datos: la primera con las muestras provenientes del periodo de 15 de enero de 1992 y 26 de junio de 2013 utilizadas para el desarrollo del modelo; la segunda, más reciente (28 de junio de 2013 a 30 de junio de 2015), reservada para la validación externa de los modelos desarrollados.

La tabla 3.1 recoge la información sobre el diagnóstico y tratamiento, así como los parámetros demográficos, antropométricos y farmacológicos para cada FAE disponible en las bases de datos exportadas del programa AEMONIT. Algunas variables tales como BMI, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW y FBW2 fueron calculadas con la información proveniente de parámetros demográficos y antropométricos, por su posible interés en el desarrollo de los modelos popPK.



Tabla 3.1. Información disponible en las bases de datos.

Información	Datos
Diagnostico	DEP, DBP, DOT
Tratamiento	RPO, FFS, AMB, fecha de la determinación de las concentraciones, TNL, tiempos de muestreo, concentración plasmática, dosis, evolución del paciente, cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, validación de los datos y observaciones.
Variables	
Demográfica	AGE (años, meses, días), SEX (hombre/mujer)
Antropométrica	TBW (kg), HGT (cm), BMI* (kg/m ²), BSA* (m ²), FFM* (kg), LBW* (kg), IBW* (kg), IBW2* (kg), FBW* (kg), FBW2* (kg).
Farmacológica	
BD de CBZ	PB, PHT, VPA, LTG, ACE, CLB, FBM, MTS, OXC, RFM, SUT, VIG, ZON, OMC, D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}
BD de PB	CBZ, PHT, VPA, LTG, OXC, OMC, D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}
BD de VPA	CBZ, PHT, PB, ESM, TGB, LTG, TPM, CLB, FBM, PRM, OMC, D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}

* Variables calculadas: BMI (Ecuación de Green and Duffull (96)), BSA (Ecuación de Mosteller (97)), FFM (Ecuación de Janmahasatian (98)), LBW (Ecuación de Green and Duffull (96)), IBW (Ecuación de Green and Duffull (96)), IBW2 (Ecuación de Lemmens (99)), FBW (Calculado por la diferencia entre TBW-LBW) y FBW2 (Calculado por la diferencia entre TBW-FFM).

BD= bases de datos. DEP= diagnóstico epilepsia, DBP= diagnóstico bipolar, DOT= otro diagnóstico, RPO= régimen posológico, FFS= formulación farmacéutica, AMB= paciente ambulatorio, TNL= técnica analítica utilizada en determinación de las concentraciones, AGE= edad, SEX= sexo, TBW= peso corporal total, HGT= altura, BMI= índice de masa corporal, BSA= superficie corporal, LBW= peso corporal magro, IBW= peso corporal ideal, FBW= peso corporal gordo, PB= fenobarbital, CBZ= carbamazepina, PHT= fenitoína, VPA= ácido valproico, LTG= lamotrigina, ACE= acetazolamida, CLB= clobazam, FBM= felbamato, MTS= metosuximida, OXC= oxicarbazepina, RFM= rufinamida, SUT= sultiame, VIG= vigabatrina, ZON= zonisamida, ESM= etosuximida, TGB= tiagabina, TPM= topiramato, PRM= primidona, OMC= otros medicamentos, D_{CBZ}= dosis diaria de carbamazepina (mg/día), D_{PHT}= dosis diaria de fenitoína (mg/día), D_{PB}= dosis diaria de fenobarbital (mg/día), D_{VPA}= dosis diaria de ácido valproico (mg/día).



3.1.1. Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión utilizados sobre las bases de datos para el desarrollo de los modelos popPK de CBZ, PB y VPA fueron:

- Pacientes tratados con cualquier presentación farmacéutica y régimen posológico del FAE con el cual se quiere construir los modelos popPK (CBZ, PB y VPA);
- Datos disponibles en los registros del programa AEMONIT;
- Hombres y mujeres;
- Todas las edades.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Pacientes tratados con triterapias que incluyese tres de los cuatro FAE: CBZ, PB, VPA y PHT;
- Datos duplicados;
- Ausencia de registro de la concentración plasmática;
- Paciente no cumplidor;
- Paciente no validado;
- Evolución no positiva;
- Ausencia de peso;
- Ausencia de talla;
- Ausencia de edad;
- Peso y talla ficticios;
- Ausencia del tiempo de muestreo;
- Relación Dosis/Peso/Concentración desviada más de cinco desviaciones estándar respecto la media para los mismos tratamientos;
- Pacientes con peso bajo severo y pacientes con grado III de obesidad. A los pacientes adultos se les aplicó como criterio, la clasificación de la OMS que delimita el valor del BMI fuera del rango comprendido entre 16,0 – 39,9 kg/m². A los pacientes con menos de 18 años, el criterio utilizado fue de 3 desviaciones estándar alrededor de la media en las tablas de la OMS para los niños (100).

Los criterios de inclusión utilizados sobre las bases de datos para la validación externa de los modelos popPK de CBZ, PB y VPA fueron los mismos, con la excepción del criterio de exclusión “Paciente no validado”. Se excluyeron los marcados como no validados, pero se consideró para el análisis aquellos que tenían ausente esta información.



En la base de datos de CBZ, la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión permitió seleccionar 696 muestras en monoterapia y 349 muestras en biterapia, y para la validación 272 muestras en monoterapia y 92 muestras en biterapia. En la sección A3.1 (Anexos), se recogen el resultado del proceso de selección de ambas base de datos.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados para el desarrollo y validación de los popPK se recogen en las tablas 3.2 y 3.3, respectivamente.

Tabla 3.2. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Muestras	1045	364
Pacientes	445	223
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	240 (53,9)	104 (46,6)
Mujer	205 (46,1)	119 (53,4)
AGE (años)*	33,6 (1,6 – 95,6) [35,8 ± 21,8]	53,2 (15,6 – 90,9) [54,8 ± 16,6]
Antropométricas		
TBW (kg)*	63,0 (11,1 – 105,0) [60,7 ± 18,6]	70,0 (34,0 – 109,0) [69,7 ± 13,6]
HGT (cm)*	162,0 (82,0 – 197,0) [158,1 ± 16,6]	163,5 (139,0 – 185,0) [163,0 ± 9,2]
BMI (kg/m ²)*	23,4 (12,7 – 39,7) [23,6 ± 4,9]	26,0 (16,2 – 39,2) [26,2 ± 4,4]
BSA (m ²)*	1,7 (0,5 – 2,3) [1,6 ± 0,3]	1,8 (1,2 – 2,3) [1,8 ± 0,2]
FFM (kg)*	42,0 (10,0 – 75,7) [42,7 ± 12,2]	45,1 (24,4 – 71,3) [47,0 ± 10,3]
LBW (kg)*	45,9 (10,0 – 79,1) [45,7 ± 12,5]	48,6 (27,9 – 74,9) [50,5 ± 9,6]
IBW (kg)*	55,7 (-12,8 – 89,6) [52,7 ± 15,1]	55,8 (33,5 – 78,9) [56,9 ± 9,7]
IBW2 (kg)*	57,7 (14,8 – 85,4) [55,6 ± 10,8]	58,8 (42,5 – 75,3) [58,7 ± 6,6]
FBW (kg)*	14,5 (0,7 – 51,2) [15,1 ± 8,5]	17,4 (4,4 – 47,0) [19,2 ± 7,8]
FBW2 (kg)*	18,4 (0,2 – 49,3) [18,0 ± 9,4]	21,4 (4,3 – 47,3) [22,7 ± 7,7]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.



Tabla 3.3. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Tratamiento		
D _{CBZ} (mg/día)*	600 (150 – 2000) [722,6 ± 302,7]	600 (100 – 2000) [739,7 ± 317,0]
CBZ _{conc} (mg/L)*	6,5 (2,0 – 13,6) [6,6 ± 1,7]	7,0 (2,6 – 13,9) [7,1 ± 2,0]
RPO, n (%)	RPO ₀ =2 (0,2), RPO ₁ =830 (79,4), RPO ₂ =197 (18,9), RPO ₃ =16 (1,5)	RPO ₀ =1 (0,3), RPO ₁ =219 (60,2), RPO ₂ =121 (33,2), RPO ₃ =23 (6,3)
Comedicación		
Total, n (%)	533 (51,0)	199 (54,7)
PB, n (%)	96 (9,2)	18 (4,9)
D _{PB} (mg/día)*	150 (50 – 750) [152,4 ± 87,5]	150 (100 – 875) [216,4 ± 221,8]
PHT, n (%)	77 (7,4)	19 (5,2)
D _{PHT} (mg/día)*	300 (150 – 600) [331,5 ± 86,9]	300 (100 – 600) [329,5 ± 121,3]
VPA, n (%)	176 (16,8)	55 (15,1)
D _{VPA} (mg/día)*	1500 (300 – 4000) [1668,2 ± 777,4]	2000 (400 – 4500) [1930,0 ± 853,3]
LTG, n (%)	7 (0,7)	11 (3,0)
CLB, n (%)	16 (1,5)	3 (0,8)
RFM, n (%)	1 (0,1)	0 (0)
VIG, n (%)	4 (0,4)	0 (0)
ZON, n (%)	1 (0,1)	7 (1,9)
OMC, n (%)	304 (29,1)	139 (38,2)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =1026 (98,2), TNL ₁ =19 (1,8)	TNL ₀ =0 (0), TNL ₁ =364 (100)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. n= número. RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.

En la base de datos de PB, la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión permitió seleccionar un total de 714 muestras para el desarrollo del modelo, y 181 muestras para la validación. En la sección A3.2 (Anexos), se recogen el resultado del proceso de selección de ambas base de datos.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados para el desarrollo y validación de los popPK se recogen en las tablas 3.4 y 3.5, respectivamente.



Tabla 3.4. Características demográficas de los pacientes.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Muestras	714	181
Pacientes	310	110
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	185 (59,7)	70 (63,6)
Mujer	125 (40,3)	40 (36,4)
AGE (años)*	43,6 (0,03 – 90,08) [47,0 ± 22,3]	50,9 (0,08 – 92,00) [54,8 ± 15,4]
Antropométricas		
TBW (kg)*	65,0 (3,4 – 99,0) [64,8 ± 14,9]	70,0 (4,6 – 110,0) [69,2 ± 14,4]
HGT (cm)*	165,0 (50,0 – 200,0) [161,9 ± 16,4]	165,0 (59,0 – 190,0) [164,9 ± 14,6]
BMI (kg/m ²)*	23,0 (12 – 39,6) [24,4 ± 4,3]	25,1 (13,2 – 35,9) [25,2 ± 4,2]
BSA(m ²)*	1,7 (0,2 – 2,2) [1,7 ± 0,3]	1,8 (0,2 – 2,4) [1,8 ± 0,3]
FFM (kg)*	46,2 (3,3 – 70,0) [45,9 ± 11,3]	51,2 (4,5 – 74,9) [49,3 ± 10,7]
LBW (kg)*	49,1 (3,2 – 73,1) [49,0 ± 11,1]	52,5 (4,3 – 78,6) [52,3 ± 10,4]
IBW (kg)*	56,7 (-41,2 – 92,3) [56,3 ± 15,5]	61,1 (-33,2 – 83,4) [59,4 ± 13,6]
IBW2 (kg)*	59,9 (5,5 – 88,0) [58,2 ± 10,0]	59,9 (7,7 – 79,4) [60,3 ± 8,8]
FBW (kg)*	14,6 (0,2 – 49,7) [15,9 ± 7,3]	15,4 (0,3 – 42,5) [16,9 ± 7,0]
FBW2 (kg)*	18,2 (0,1 – 48,6) [18,9 ± 7,8]	19,0 (0,1 – 43,4) [19,9 ± 7,7]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.



Tabla 3.5. Características clínicas de los pacientes.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Tratamiento		
D _{PB} (mg/día)*	150 (10 – 315) [132,9 ± 39,7]	100 (16 – 300) [131,2 ± 48,4]
PB _{conc} (mg/L)*	23,0 (8,2 – 48,0) [23,8 ± 6,2]	21,6 (6,5 – 48,6) [21,7 ± 5,9]
RPO, n (%)	RPO ₁ =1 (0,1), RPO ₂ =11 (1,6), RPO ₃ =702 (98,3)	RPO ₁ =0 (0,0), RPO ₂ =6 (3,3), RPO ₃ =175 (96,7)
Comedicación		
Total, n (%)	447 (62,6)	160 (88,4)
CBZ, n (%)	84 (11,8)	30 (16,6)
D _{CBZ} (mg/día)*	800 (300 – 1800) [900,0 ± 310,8]	800 (400 – 1600) [923,3 ± 343,1]
PHT, n (%)	197 (27,6)	38 (21,0)
D _{PHT} (mg/día)*	300 (100 – 600) [318,0 ± 66,0]	300 (100 – 500) [325,0 ± 76,9]
VLP, n (%)	22 (3,1)	23 (12,7)
D _{VPA} (mg/día)*	1500 (1000 – 3000) [1602,3 ± 492,0]	1500 (1000 – 3000) [1678,3 ± 479,3]
LTG, n (%)	4 (0,6)	7 (3,9)
OXC, n (%)	3 (0,4)	2 (1,1)
OMC, n (%)	186 (26,0)	60 (33,2)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =699 (97,9), TNL ₁ =15 (2,1)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =181 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.

En la base de datos de VPA la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión permitió seleccionar 1341 muestras para el desarrollo del modelo, y 1214 muestras para la validación. En la sección A3.3 (Anexos), se recogen el resultado del proceso de selección de ambas base de datos.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados para el desarrollo y validación de los popPK se recogen en las tablas 3.6 y 3.7, respectivamente.



Tabla 3.6. Características demográficas de los pacientes.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Muestras	1341	1214
Pacientes	663	546
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	336 (55,2)	273 (50,0)
Mujer	297 (44,8)	273 (50,0)
AGE (años)*	15,2 (0,58 – 82,6) [22,7 ± 19,1]	46,3 (0,11 – 93,2) [45,2 ± 20,6]
Antropométricas		
TBW (kg)*	51,0 (6,5 – 120,0) [49,7 ± 24,7]	70,0 (7,6 – 125,0) [68,1 ± 21,5]
HGT (cm)*	155,0 (62,0 – 194,0) [145,3 ± 28,2]	165,0 (70,0 – 194,0) [160,4 ± 21,0]
BMI (kg/m ²)*	20,9 (11,8 – 38,7) [21,5 ± 5,2]	25,4 (12,4 – 41,9) [25,6 ± 5,4]
BSA(m ²)*	1,5 (0,4 – 2,5) [1,4 ± 0,5]	1,8 (0,4 – 2,5) [1,7 ± 0,4]
FFM (kg)*	37,1 (5,0 – 78,9) [35,7 ± 16,2]	46,8 (5,6 – 78,6) [46,4 ± 14,3]
LBW (kg)*	40,9 (5,6 – 82,6) [38,1 ± 17,1]	49,6 (6,4 – 81,5) [49,5 ± 14,5]
IBW (kg)*	48,6 (-35,1 – 86,9) [41,4 ± 25,3]	58,4 (-27,9 – 86,9) [54,8 – 19,2]
IBW2 (kg)*	52,9 (8,5 – 82,8) [48,2 ± 16,8]	59,9 (10,8 – 82,8) [57,6 ± 12,7]
FBW (kg)*	10,0 (0,4 – 49,7) [11,5 ± 9,1]	17,4 (0,6 – 61,0) [18,7 ± 10,0]
FBW2 (kg)*	12,7 (0,2 – 48,6) [13,9 ± 10,4]	21,6 (0,1 – 57,6) [21,8 ± 10,4]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.



Tabla 3.7. Características clínicas de los pacientes.

Características	desarrollo del popPK	validación del popPK
Tratamiento		
D _{VPA} (mg/día)*	1000 (150 – 4000) [1086,7 ± 575,4]	1200 (200 – 5500) [1335,9 ± 655,2]
VPA _{conc} (mg/L)*	69,3 (5,9 – 157,0) [70,0 ± 18,5]	59,2 (4,2 – 148,6) [59,8 ± 20,6]
RPO, n (%)	RPO ₀ =1 (0,1), RPO ₁ =638 (47,6), RPO ₂ =671 (50,0), RPO ₃ =31 (2,3)	RPO ₀ =2 (0,2), RPO ₁ =593 (48,8), RPO ₂ =518 (42,7), RPO ₃ =101 (8,3)
Comedicación		
Total, n (%)	639 (47,6)	623 (51,3)
CBZ, n (%)	437 (32,6)	58 (4,8)
D _{CBZ} (mg/día)*	700 (300 – 1600) [800,0 ± 320,4]	600 (200 – 3000) [825,9 ± 476,7]
PHT, n (%)	24 (1,8)	42 (3,5)
D _{PHT} (mg/día)*	300 (150 – 1100) [356,0 ± 181,4]	400 (150 – 500) [362,5 ± 93,9]
PB, n (%)	28 (2,1)	28 (2,3)
D _{PB} (mg/día)*	100 (75 – 225) [114,0 ± 36,9]	100 (50 – 750) [133,9 ± 136,6]
ESM, n (%)	6 (0,5)	2 (0,2)
TGB, n (%)	4 (0,3)	0 (0,0)
LTG, n (%)	103 (7,7)	66 (5,4)
TPM, n (%)	55 (4,1)	30 (2,5)
CLB, n (%)	17 (1,3)	9 (0,7)
FBM, n (%)	1 (0,1)	0 (0,0)
PRM, n (%)	2 (0,2)	0 (0,0)
OMC, n (%)	365 (27,2)	517 (42,6)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =1271 (94,8), TNL ₁ =70 (5,2)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =1214 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Las covariables se describen en la tabla 3.1 del apartado Materiales y Métodos.



3.2. Análisis y tratamiento de muestras

Las concentraciones plasmáticas de los FAE analizadas se determinaron mediante inmunoanálisis de polarización fluorescente (FPIA). Para la ejecución del análisis se utilizó el analizador de polarización de fluorescencia TDx, diseñado por los laboratorios Abbott Diagnostic Division. Se trata de un sistema totalmente automatizado, que realiza todo el proceso en ausencia de luz y con control de la temperatura del medio ($35 \pm 0,5$ °C). Los reactivos y calibrados utilizado para el análisis fueron los comercializados por los laboratorios Abbott (101,102).

En febrero de 2011, se cambió en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Clínico de Salamanca el equipamiento utilizado para el análisis de concentraciones plasmáticas. A partir de esa fecha, se utilizó el equipo Architect i1000 de Abbott Diagnostic, un analizador automatizado de inmunoensayo que utiliza técnica de quimioluminiscencia.

3.3. Análisis farmacocinético

3.3.1. Software

En el desarrollo de los modelo PopPK se utilizó la metodología de modelos de efectos mixtos no lineales utilizando el programa NONMEM v.7.3. (ICON *Development Solutions*, Hanover, EE.UU.), mediante el método de estimación FOCEI.

Se utilizó el programa R v.3.1.0 a través del interface RStudio v.0.98.976. (RStudio Inc., Boston, EE.UU.), para el análisis estadístico y la representación gráfica de los resultados. Se recurrió al paquete Xpose v.4.5.0., disponible en <http://xpose.sourceforge.net/> para la realización del GAM y el análisis gráfico de los modelos.

Para realizar la evaluación de los modelos se utilizó la herramienta PSN v.3.5.3., disponible en <http://psn.sourceforge.net/>.

Todos los programas fueron utilizados a través del interfaz de Piraña v.2.9.4, disponible en la página <http://www.pirana-software.com/>.



3.3.2. Desarrollo del modelo PopPK

Los modelos popPK se desarrollaron de acuerdo con la siguiente sistemática:

1. Exploración de los datos: distribución, tendencias, sesgos, outliers, errores;
2. Selección del modelo PK estructural que mejor describe el comportamiento del fármaco limitado por las características del muestreo utilizado;
3. Selección del modelo estadístico que más VII y VRes explica;
4. Selección del modelo de covariables a través de la identificación y cuantificación de su influencia sobre el parámetro CL/F y su capacidad de explicar VII del parámetro;
5. Evaluación de la capacidad predictiva del modelo.

Para la selección de modelos jerárquicos se utilizaron los siguientes criterios de selección:

- Minimización exitosa y convergencia del modelo.
- Disminución de la función objetivo superior a 3,84 para modelos consecutivos que difieren en un grado de libertad (significancia del 99,5 %, $p < 0,05$).
- Gráficas de bondad de ajuste (GOF) adecuados.
- Errores de estimación estándar (RSE) inferior a 25 % para efectos fijos.
- Errores de estimación estándar (RSE) inferior a 50 % para efectos aleatorios.
- η -shrinkage y ε -shrinkage inferiores a 50 %.
- Criterios de plausibilidad y relevancia clínica de los resultados obtenidos, teniendo en cuenta el principio de parsimonia.

3.3.2.1. Modelo estructural

Debido a que las muestras fueron tomadas al final del intervalo posológico y corresponden por tanto a la concentración mínima en equilibrio, la cual proporciona, escasa información sobre los procesos de absorción y distribución, se decidió fijar la K_a a los valores disponibles en bibliografía en todos los modelos popPK desarrollados con los FAE. Se intentó estimar el V/F considerando la presencia de alguna concentración alejada de mínimos. En todos los modelos se estimó el parámetro CL/F. Por el mismo motivo se desarrollaron los modelos PopPK asumiendo un único compartimento con procesos e absorción y eliminación de primer orden mediante las subrutinas ADVAN2 y TRANS2 de NONMEM.



La figura 3.1 representa esquemáticamente el modelo monocompartimental (MC) utilizado en todos los modelos PopPK.

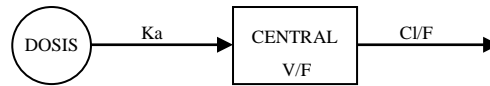


Figura 3.1. Representación esquemática del modelo monocompartimental farmacocinético. K_a = constante de absorción, V/F = volumen de distribución aparente, Cl/F = aclaramiento plasmático aparente.

Para el modelo MC utilizado para CBZ se fijó la constante de absorción (K_a) al valor bibliográfico de $0,65 \text{ h}^{-1}$, valor utilizado en el único modelo popPK desarrollado para la población española (101,103) y un valor próximo al estimado para la población portuguesa (104), con la que es de esperar un comportamiento cinético similar.

3.3.2.2. Modelo estadístico

La selección del modelo estadístico de variabilidad sobre el parámetro Cl/F tuvo en cuenta las variabilidades interindividual (VII), la interocasión (VIO) y la residual (VRes).

El modelo de VII se planteó asumiendo una distribución simétrica de media cero y varianza ω^2 . Se evaluó la inclusión de dichos efectos aleatorios de acuerdo con los modelos de error aditivo, proporcional y exponencial (ecuaciones 3-5 descritas en la Introducción).

La magnitud de la VII se expresó en términos de coeficiente de variación porcentual a través del cálculo con las ecuaciones 6 y 7 (descrita en la introducción).

El modelo de VIO se estudió asumiendo que los errores aleatorios entre modelos presentan una distribución simétrica alrededor de cero y varianza ω^2 . La inclusión de estas en los modelos se hizo mediante el modelo de error aditivo o error exponencial (ecuaciones 15 y 16 descritas en la introducción).

El modelo de variabilidad de error residual se hizo asumiendo una distribución simétrica de media cero, con una varianza σ^2 . Se evaluó la inclusión de dichos efectos aleatorios de acuerdo con los modelos de error aditivo, exponencial y combinado o híbrido (ecuaciones 8-10 descritas en la introducción).



La magnitud de la VRes se expresó en términos de coeficiente de variación porcentual a través del cálculo por las ecuaciones 11 y 12 (descritas en la introducción)

3.3.2.3. Modelo de covariables

Las covariables estudiadas se agrupan en demográficas, antropomórficas, diagnóstico, tratamiento, analíticas y farmacológicas. La tabla 3.8 recoge información sobre las covariables estudiadas.

Tabla 3.8.a. Características de las covariables estudiadas.

	Covariable	Tipo COV	Unidades	Comentario
Demográficas	AGE	continua	años	----
	SEX	categórica dicotómica	----	0= varón, 1= mujer
Antropomórficas	TBW	continua	kg	----
	HGT	continua	cm	----
	BMI	continua	kg/m ²	Calculada**
	BSA	continua	m ²	Calculada**
	LBW	continua	kg	Calculada**
	IBW	continua	kg	Calculada**
Diagnósticos	DEP, DBP, DOT	categóricas dicotómicas	----	0= NO, 1= SI
	RPO	categórica politómica	----	0= cada 6 h 1= cada 8 h 2= cada 12 h 3= cada 24 h
Tratamiento	FFS	categórica politómica	----	0= desconocido 1= jarabe 2= comprimido 3= lib. controlada
	AMB	Categórica politómica	----	0= desconocido, 1= SI, 2= NO
Analíticas	TNL	categórica dicotómica	----	0= antes 1/2011 1= después 2/2011



Tabla 3.8.b. Características de las covariables estudiadas (continuación).

	Covariable	Tipo COV	Unidades	Comentario
Farmacológicas	D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}	continuas	mg/día	dosis total diaria
	PopPK CBZ PB, PHT, VPA, LTG, ACE, CLB, FBM, MTS, OXC, RFM, SUT, VIG, ZON, OMC	categorías dicotómicas	----	0= NO, 1= SI
PopPK PB	D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}	continuas	mg/día	dosis total diaria
	CBZ, PHT, VPA, LTG, OXC, OMC	categorías dicotómicas	----	0= NO, 1= SI
PopPK VPA	D _{CBZ} , D _{PHT} , D _{PB} , D _{VPA}	continuas	mg/día	dosis total diaria
	CBZ, PHT, PB, ESM, TGB, LTG, TPM, CLB, FBM, PRM, OMC	categorías dicotómicas	----	0= NO, 1= SI

---- Sin información. DESC= desconocido, Lib.= liberación, COV= covariable. **Calculada con las formulas descritas en el tabla 3.1 de apartado de Materias y Métodos. DEP= diagnóstico epilepsia, DBP= diagnóstico bipolar, DOT= otro diagnóstico, RPO= régimen posológico, FFS= formulación farmacéutica, AMB= paciente ambulatorio, TNL= técnica analítica utilizada en determinación de las concentraciones, AGE= edad, SEX= sexo, TBW= peso corporal total, HGT= altura, BMI= índice de masa corporal, BSA= superficie corporal, LBW= peso corporal magro, IBW= peso corporal ideal, FBW= peso corporal gordo, PB= fenobarbital, CBZ= carbamazepina, PHT= fenitoína, VPA= ácido valproico, LTG= lamotrigina, ACE= acetazolamida, CLB= clobazam, FBM= felbamato, MTS= metosuximida, OXC= oxcarbazepina, RFM= rufinamida, SUT= sultiame, VIG= vigabatrina, ZON= zonisamida, ESM= etosuximida, TGB= tiagabina, TPM= topiramato, PRM= primidona, OMC= otros medicamentos, D_{CBZ}= dosis diaria de carbamazepina (mg/día), D_{PHT}= dosis diaria de PHT (mg/día), D_{PB}= dosis diaria de PB (mg/día), D_{VPA}= dosis diaria de VPA (mg/día).

Las covariables fueron probadas de acuerdo con los siguientes criterios:

- Plausibilidad de su influencia en los parámetros farmacocinéticos CL/F;
- Representación gráfica de la correlación entre VII del CL frente a las covariables analizadas;
- Realización del análisis GAM de la influencia de las COV seleccionadas anteriormente sobre el CL.

Una vez seleccionadas las covariables a probar, el proceso de construcción se realizó mediante el procedimiento de inclusión de covariables paso a paso (SCM, *Stepwise Covariate Modeling*) iniciando el proceso con las covariables continuas seguidas de las categóricas. El paso de inclusión (*forward inclusión*) con una significación estadística del 5 % requiere una reducción de la función objetivo superior a 3,84 puntos para un grado de libertad. El paso de exclusión (*backward deletion*) con una significación estadística 1 %,



implica una exigencia de incremento de la función objetivo superior a 6,64 puntos para un grado de libertad.

Las covariables continuas se analizaron de acuerdo a funciones lineales, parcialmente lineales, alométrica y exponencial. Mientras que las covariables categóricas dicotómicas mediante función lineal, proporcional, potencial y exponencial; y las covariables polinómicas se estudiarán mediante la función condicional.

Además de los requisitos estadísticos y plausibilidad del efecto de la COV sobre el parámetro PK para su incorporación en el modelo popPK, solo se considera una COV con relevancia clínica si el efecto sobre el parámetro es superior a 10 – 20 % (57,105)

La inclusión de la COV en el modelo debe explicar parte de la VII, desapareciendo las tendencias mostradas en las gráficas VII frente a COV en el modelo básico, y por tanto, mejorar las GOF del modelo PopPK desarrollado.

Los valores de CWRESI deben estar distribuidos aleatoriamente y en su mayoría encontrarse entre ± 2 desviaciones estándar (106). Siendo que valores experimentales de $|CWRESI|$ superiores a 6 se consideran outliers (69) Se utilizó un criterio más restrictivo para este parámetro eliminándose del estudio aquellos con valores superiores a 4 (57).

3.3.2.4. Evaluación del modelo final

- Evaluación interna

A lo largo del proceso de desarrollo del modelo se tuvieron en cuenta los criterios de selección establecidos en la sección 1.4.5.2 del apartado Introducción de selección de modelos (GOF, RSE, *shrinkage*, etc.).

Para evaluar la incertidumbre en las estimaciones de los parámetros de los modelos PopPK desarrollados se llevó a cabo el método *bootstrap* no paramétrico con reemplazamiento de 1000 replicados para cada modelo final. Se calculó la mediana y los intervalos de confianza al 95 % para describir la distribución de cada parámetro. También se calculó el sesgo entre el modelo final estimado por NONMEM y la mediana estimada por los 1000 replicados del *bootstrap*, mediante la ecuación 40 (107):

$$\text{Sesgo (\%)} = \frac{(\text{Media de Bootstrap} - \text{Estimada por Nonmem}) \times 100}{\text{Estimada por Nonmem}}$$

Ecuación 40



La robustez del modelo se evaluó a través del porcentaje de ejecuciones que fueron minimizadas de manera satisfactoria, incluyendo el paso de la covarianza.

- **Evaluación externa**

Para la validación externa del modelo se utilizó la base de datos con las muestras más recientes cuyas características eran similares a la utilizada para el desarrollo del modelo. La evaluación externa se realizó aplicando 3 procedimientos diferentes:

1) Utilización de una base de datos externa para:

- a) Predecir los parámetros farmacocinéticos de estos pacientes con el modelo final desarrollado;
- b) Construir con ella un modelo de covariables utilizando el modelo básico obtenido en la población en la que se desarrolló el modelo popPK;
- c) Obtener las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL = 0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado;
- d) Estimar la exactitud y la precisión de los parámetros bayesianos mediante el cálculo de MPE, MAPE y RMSE.

2) Utilización conjunta de las bases de datos utilizadas en el desarrollo y validación del modelo popPK para:

- a) Predecir los parámetros farmacocinéticos de estos pacientes con el modelo final desarrollado;
- b) Construir con ella un modelo de covariables utilizando el modelo básico obtenido en la población en la que se desarrolló el modelo popPK;
- c) Obtener las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL = 0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado;
- d) Estimar la exactitud y la precisión de los parámetros bayesianos mediante el cálculo de MPE, MAPE y RMSE;
- e) Realizar un *bootstrap* con 1000 réplicas.



Capítulo 4

Resultados

4.1. Carbamazepina

4.1.1. Construcción del modelo popPK

4.1.1.1. Modelo estructural

La tabla 4.1 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (108). No observándose diferencias significativas en el valor del parámetro estimado en relación al valor de referencia y dado que el primero presenta un error de estimación aceptable se decidió elegirlo como modelo estructural.

Tabla 4.1. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado**	V/F fijado**
OFV	2466,8	2469,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	3,09 (2,0)	3,08 (1,9)
V/F (L/kg)	1,71 (14,4)	1,4 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	38,1 (7,9) [7]	37,9 (7,8) [7]
η_V (%)	69,9 (35,9) [73]	61,8 (24) [74]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	18,7 (8,4) [21]	18,7 (8,4) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en el trabajo de Vucicevic K. et al. 2007 (108).



4.1.1.2. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 69,9 % con un error de estimación del 35,9 % y un *shrinkage* del 73 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores habitualmente observados: 20,0 % (modelo 1), 25,0 % (modelo 2) y 30,0 % (modelo 3). No observándose diferencias significativas entre las VII fijadas al 20,0 % y al 25,0 % y dados los problemas al fijarla al 30,0 % (tabla 4.2), finalmente se optó por mantener la VII del V/F en un 25,0 %.

Tabla 4.2. Modelos PopPK de CBZ con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1*	Modelo 2*	Modelo 3**
OFV	2477,5	2476,0	2474,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,09 (2,0)	3,09 (2,0)	3,09 (2,0)
V/F (L/kg)	1,67 (17,4)	1,65 (16,5)	1,63 (15,8)
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	38,2 (7,9) [6]	38,2 (7,9) [6]	38,2 (7,9) [6]
η_V (%)	20,0 (FIX)	25,0 (FIX)	30,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ϵ (%)	19,1 (9,1) [19]	19,1 (9,0) [19]	19,0 (8,9) [19]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero.

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de CBZ fue de tipo exponencial (tablas 4.3 y 4.4).



Tabla 4.3. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional**	Modelo Exponencial*
OFV	2581,4	2577,5	2518,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,27 (2,1)	3,27 (2,1)	3,09 (2,0)
V/F (L/kg)	1,71 (21,4)	1,66 (18,7)	1,66 (17,4)
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	35,8 (10,6) [8]^a	35,8 (8,4) [8]	38,7 (7,9) [6]
η_V (%)	25,0 (FIX)^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	20,0 (9,3) [20]	19,9 (9,2) [20]	19,1 (8,9) [19]

VII= Variabilidad Interindividual; OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. ^a ω^2_{CL} = 1,37 mg/L. ^b ω^2_V = 0,18 mg/L.

Tabla 4.4. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	2544,4	2518,5	2492,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,12 (1,9)	3,09 (2,0)	3,10 (2,0)
V/F (L/kg)	1,56 (16,2)	1,66 (16,8)	1,62 (15,6)
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	37,5 (8,3) [8]	38,7 (7,9) [6]	38,6 (8,1) [7]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε_1	1,71 mg/L (10,4) [20]	19,1 % (8,9) [19]	14,4 % (23,4) [20]
ε_2 (mg/L)			0,66 (36,2) [20]

VRes= Variabilidad Residual; OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas.



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL y RPO incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; aunque ello supuso una reducción moderada de la VII, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.5.

Tabla 4.5. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)**
OFV	2516,5	2489,1
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	3,09 (2,0)	3,08 (2,0)
V/F (L/kg)	1,66 (16,7)	1,93 (16,8)
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	35,4 (19,1) [15]	35,4 (13,7) [15]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{COV} (%)	16,0 (83,9) [62]	18,0 (47,8) [60]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	19,1 (9) [89]	18,2 (7,3) [73]

VIO= Variabilidad Interocasión; OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; η_{COV} = variabilidad interocasión existente en la COV (covariable); ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero.

4.1.1.3. Modelo de covariables

La inspección visual de las gráficas de VII frente al parámetro CL/F puso en evidencia la relación de la edad y el aclaramiento (figura 4.1). De acuerdo con la tendencia observada, se planteó desarrollar dos modelos popPK de CBZ en función de la edad de los pacientes: i) menores de 15 años; ii) mayores de 15 años. En el modelo de éste último se diferenció mediante dos ecuaciones entre pacientes de 15 y 65 años y mayores de 65 años. Sin embargo, este modelo presentó un *shrinkage* elevado (58 %) en la VII del CL/F para



los pacientes mayores de 65 años. Por tanto, se optó por desarrollar finalmente tres modelos independientes para cada grupo de edad.

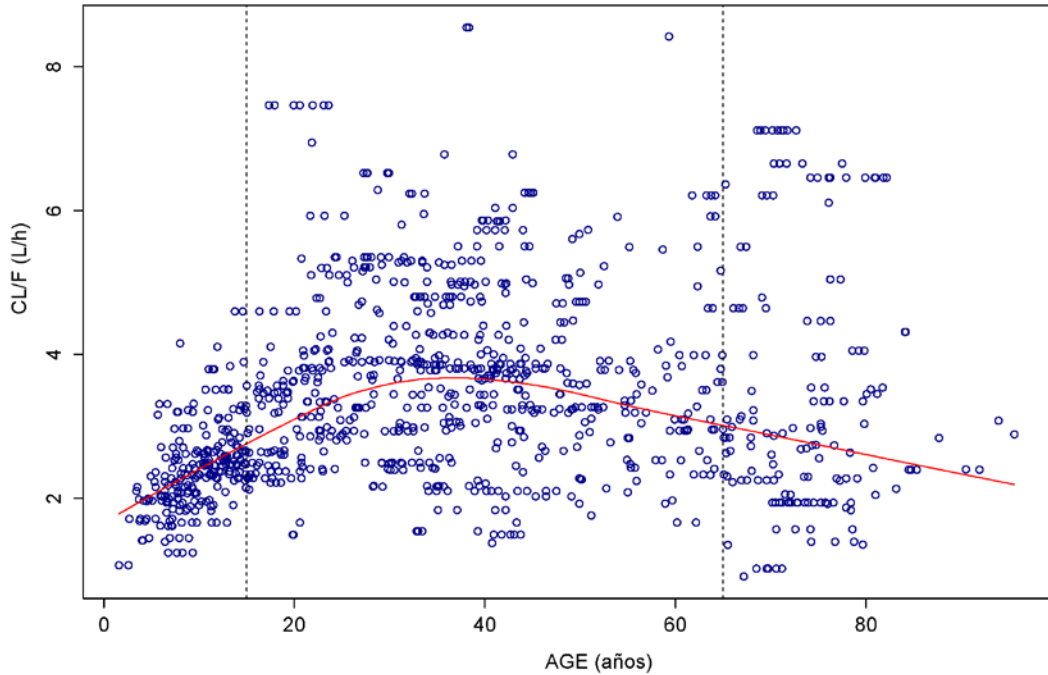


Figura 4.1. Representación gráfica del aclaramiento plasmático (CL/F) de carbamazepina frente a la edad (AGE) con cortes a los 15 años y a los 65 años.



4.1.1.3.1. Modelo PopPK de CBZ para pacientes menores de 15 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 237 muestras procedentes de 114 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.6 y 4.7, respectivamente.

Tabla 4.6. Características demográficas de los pacientes.*

Características	Base de desarrollo
Muestras	237
Pacientes	114
Demográficas	
SEX, pacientes (%)	
Varón	75 (65,8)
Mujer	39 (34,2)
AGE (años)**	9,8 (1,6 – 14,9) [9,8 ± 3,2]
Antropométricas	
TBW (kg)**	33,5 (11,1 – 79,5) [36,7 ± 14,8]
HGT (cm)**	138,0 (82,0 – 175,0) [137,1 ± 19,5]
BMI (kg/m ²)**	17,9 (12,7 – 32,8) [18,6 ± 3,4]
BSA (m ²)**	1,1 (0,5 – 2,0) [1,2 ± 0,3]
FFM (kg)**	28,6 (10,0 – 60,0) [29,3 ± 10,5]
LBW (kg)**	28,9 (10,0 – 62,7) [30,7 ± 11,0]
IBW (kg)**	34,4 (-12,8 – 70,0) [35,0 ± 17,3]
IBW2 (kg)**	41,9 (14,8 – 67,4) [42,2 ± 11,6]
FBW (kg)**	4,9 (0,7 – 22,8) [6,0 ± 4,4]
FBW2 (kg)**	6,2 (0,2 – 27,8) [7,4 ± 5,9]

* Base de datos para la validación externa, no disponible.

** Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar].

SEX= sexo, AGE= edad, TBW= peso corporal total, HGT= altura, BMI= índice de masa corporal, BSA= superficie corporal (Mosteller 1987), FFM= peso corporal magro (Janmahasatian 2005), LBW= peso corporal magro (Green and Duffull 2003), IBW= peso corporal ideal (Green and Duffull 2003), IBW2= peso corporal ideal (Lemmens 2005), FBW= peso corporal gordo (TBW-LBW), FBW2= peso corporal gordo (TBW-FFM).



Tabla 4.7. Características clínicas de los pacientes.*

Características	Base de desarrollo
Tratamiento	
DCBZ (mg/kg)**	500 (200 – 1200) [530,8 ± 169,6]
CBZ _{conc} (mg/L)**	7,0 (3,3 – 12,8) [7,0 ± 1,5]
RPO, n (%)	RPO ₁ =225 (94,9), RPO ₂ =12 (5,1)
Comedicación	
Total, n (%)	33 (13,9)
PB, n (%)	0 (0)
DPB (mg/kg)**	----
PHT, n (%)	0 (0)
DPHT (mg/kg)**	----
VPA, n (%)	25 (10,1)
DVPA (mg/kg)**	1000 (300 – 1500) [1013,0 ± 328,1]
LTG, n (%)	2 (0,8)
CLB, n (%)	0 (0)
RFM, n (%)	0 (0)
VIG, n (%)	0 (0)
ZON, n (%)	0 (0)
OMC, n (%)	9 (3,8)
Analítica	
TNL, n (%)	TNL ₀ =237 (100), TNL ₁ =0 (0)

* Base de datos para la validación externa, no disponible.

** Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar].

DCBZ= dosis de carbamazepina, CBZ_{conc}= concentración de carbamazepina, RPO= régimen posológico, PB= fenobarbital, DPB= dosis de fenobarbital, PHT= fenitoína, DPHT= dosis de fenitoína, VPA= ácido valproico, DVPA= dosis de ácido valproico, LTG= lamotrigina, CLB= clobazam, RFM= rufinamida, VIG= Vigabatrina, ZON= Zonisamida, OMC= otros medicamentos concomitantes, TNL= técnica analítica.

n= número. RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011.



4.1.1.3.1.1. Modelo estructural

La tabla 4.8 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (103). Se decidió fijar el V/F a 1,79 L/kg dado que el modelo popPK para CBZ en pacientes menores de 15 años fue capaz de estimar valores cercanos a este, pero con un error de estimación elevado (23,0 %) que se incrementaba aún más al introducir una covariable antropométrica sobre el parámetro CL/F.

Tabla 4.8. Comparación entre modelos, V/F estimado y V/F fijo.

	Estimando el V/F*	Fijando el V/F*
OFV	484,4	484,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	2,27 (2,5)	2,27 (2,5)
V/F (L/kg)	1,69 (23,4)	1,79 (FIX)**
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	23,8 (20,6) [12]	23,9 (20,5) [12]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	16,5 (20,1) [20]	16,6 (19,9) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa, sin problemas. ** V/F fijado al valor disponible en el trabajo de Battino D. et al. 1995 (103).

4.1.1.3.1.2. Modelo estadístico

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética de CBZ fue de tipo proporcional para la VII y de tipo exponencial para la VRes, (tablas 4.9 y 4.10).



Tabla 4.9. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	480,9	480,1	484,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	2,31 (2,5)	2,31 (2,5)	2,27 (2,5)
V/F (L/kg)	1,79 (FIX)***	1,79 (FIX)***	1,79 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	21,7 (20,2) [14] ^a	21,6 (19,5) [14]	23,9 (20,5) [12]
η_V (%)	25,0 (FIX) ^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	16,9 (19,7) [19]	16,9 (19,8) [19]	16,6 (19,9) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103). ^a ω^2_{CL} = 0,25 mg/L. ^b ω^2_V = 0,2 mg/L.

Tabla 4.10. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado**
OFV	458,2	480,1	458,2
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	2,34 (2,4)	2,32 (2,5)	2,34 (----)
V/F (L/kg)	1,79 (FIX)***	1,79 (FIX)***	1,79 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	21,5 (19,9) [12]	21,6 (19,5) [14]	21,5 (----) [12]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	1,2 mg/L (19,1) [21]	16,9 % (19,7) [19]	0 % (----) [21]
ε_2 mg/L			1,2 (----) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL y RPO incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.5.

Tabla 4.11. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*
OFV	480,1	473,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	2,31 (----)	2,31 (2,4)
V/F (L/kg)	1,79 (FIX)***	1,79 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	19,3 (----) [62]	9,8 (62,4) [60]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{COV} (%)	9,5 (----) [100]	20,6 (23,4) [100]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	16,9 (----) [19]	16,3 (20,5) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; η_{COV} = variabilidad interocasión (VIO) existente en la COV (covariable); ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103).



4.1.1.3.1.3. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.2, 4.3 y 4.4) se decidió probar las siguientes: todas las covariables antropométricas, AGE, D_{VPA} y RPO.

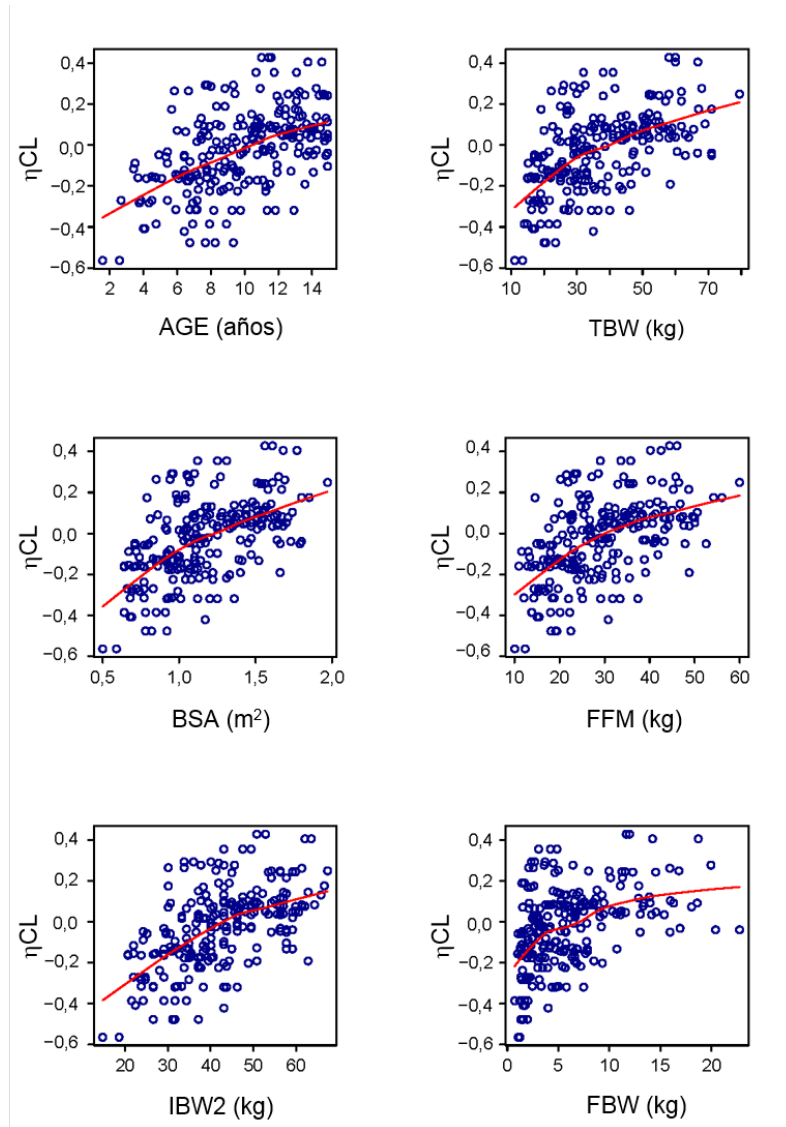


Figura 4.2. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: edad (AGE), peso total (TBW), superficie corporal (BSA), peso libre de grasa (FFM), peso ideal (IBW2) y peso graso (FBW).



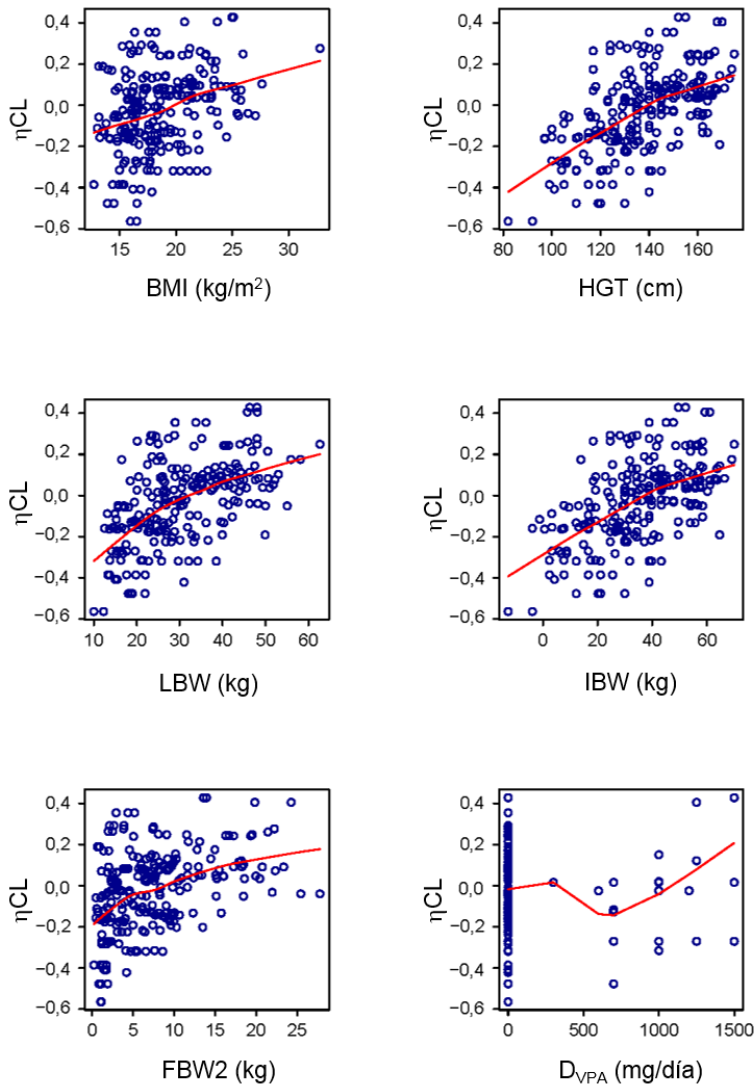


Figura 4.3. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: índice de masa corporal (BMI), altura (HGT), peso magro (LBW), peso ideal (IBW), peso graso (FBW2), D_{VPA} (Dosis de VPA).



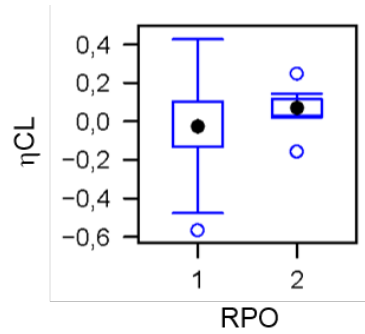


Figura 4.4. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a la covariable categórica: régimen posológico (RPO).

Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables AGE, TBW, BMI, D_{CBZ} , LTG y RPO (figura 4.5) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.



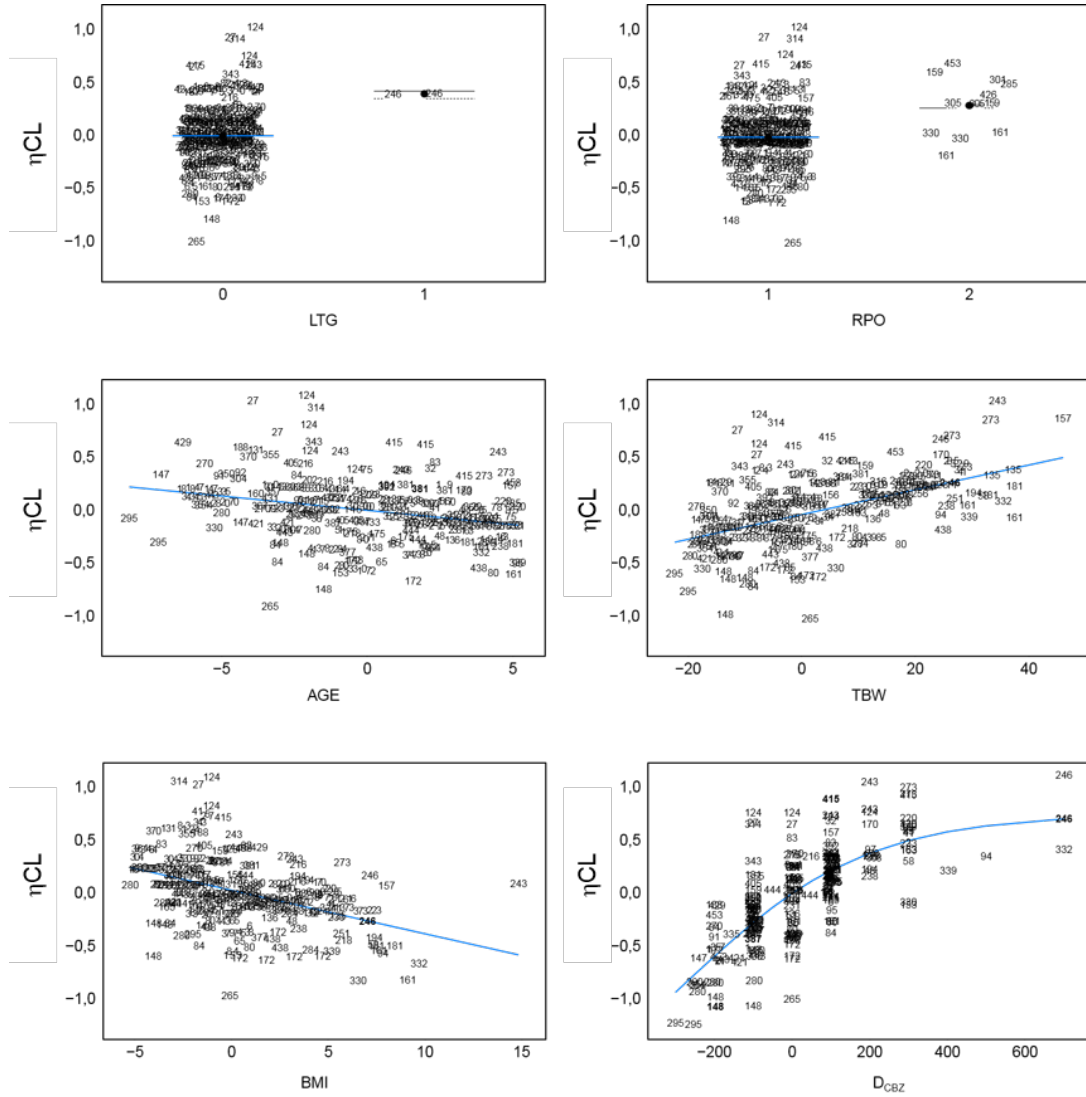


Figura 4.5. Relación de la variabilidad interindividual sobre el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables observadas mediante análisis por GAM.

El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM (inclusión paso a paso), como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.12.



Tabla 4.12. Desarrollo del modelo de covariables con el método SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		480,1			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
AGE	alométrica/Mediana	410,5	- 69,6	<0,05	NO
TBW	alométrica/Mediana	420,2	- 59,9	<0,05	NO
BMI	lineal/Mediana	466,4	- 13,7	<0,05	NO
HGT	lineal/Mediana	407,2	- 72,9	<0,05	NO
BSA	alométrica	414,8	- 65,3	<0,05	NO
FFM	alométrica/Mediana	422,8	- 57,3	<0,05	NO
LBW	alométrica/Mediana	418,0	- 62,1	<0,05	NO
IBW	lineal/Mediana	410,0	- 70,0	<0,05	NO
IBW2	alométrica/Mediana	407,1	- 73,0	<0,05	SI
FBW	alométrica/Mediana	440,9	- 39,2	<0,05	NO
FBW2	alométrica/Mediana	448,1	- 32,0	<0,05	NO
DCBZ	alométrica/Mediana	340,5	- 66,6	<0,05	NO*
DVPA	alométrica/Mediana	422,9	15,7	NS	NO
Covariables categóricas					
RPO	potencial	407,0	- 0,1	NS	NO
LTG	potencial	405,1	- 1,9	NS	NO
Modelo Completo		420,2			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
IBW2		407,1	73,0	<0,01	SI
Modelo final		407,1	- 73,0		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 de Materiales y Métodos. * No se incluyen esta covariable por presentar algún tipo de problema.



4.1.1.3.1.4. Modelo Final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación solo se presentó en un único dato, cuya eliminación supuso una reducción de 20,6 puntos en la OFV. La tabla 4.13 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.13. Modelo PopPK final de CBZ menores de 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coeficiente	2,33	2,1	----
$\theta_{CL, IBW2}$	Alométrica/mediana	0,54	11,3	----
Θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	1,79	----	----
Θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	0,65	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CLF}	17,4	21,3	15
η_V (%)	VII _{V/F} fija	25,0	----	----
ε (%)	VRes	14,3	17,2	19

Ecuación que describe el modelo Final: CL/F (L/h) = $2,33 \times (IBW2/41,9)^{0,54}$.

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, IBW2}$ = valor de la influencia del peso ideal calculado con la ecuación de Lemmens et al. (2005); θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (103).

4.1.1.3.1.5. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.6.



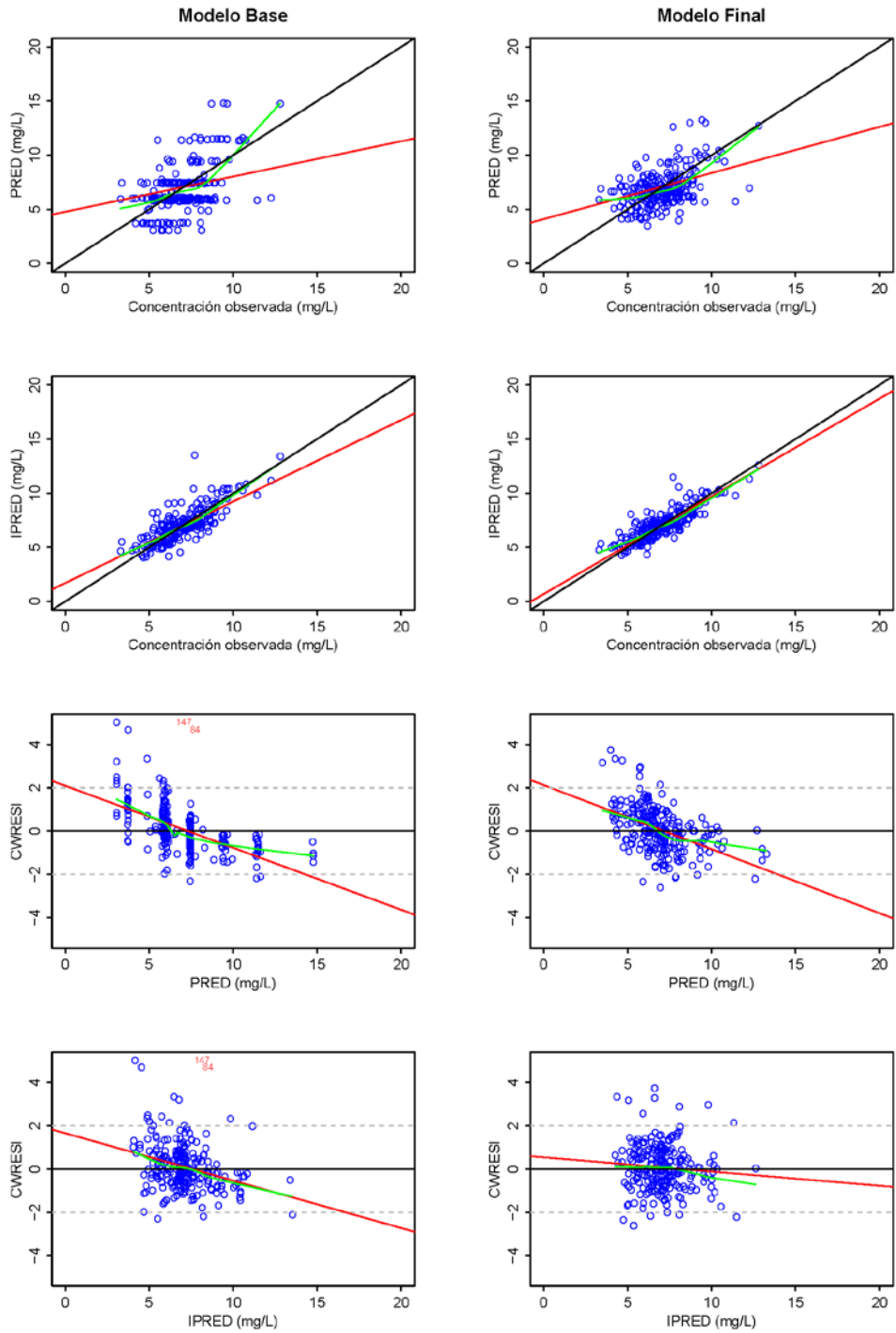


Figura 4.6. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



El modelo final fue evaluado, exclusivamente, por métodos de validación interna, por carecer de datos suficientes para realizar una validación externa. La validación interna se hizo mediante el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.14 y en la figura 4.7.

Tabla 4.14. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE %	Media	IC al 95 %	
θ_{CL} (L/h)	2,33	2,1	2,33	2,23 – 2,42	0,0
$\theta_{CL, IBW2}$	0,54	11,3	0,54	0,41 – 0,66	0,0
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	17,4	21,3	17,4	13,6 – 20,7	0,0
Variabilidad residual					
ε (%)	14,3	17,2	14,1	11,8 – 16,6	-1,4

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, IBW2}$ = valor de la influencia del peso ideal calculado con la ecuación de Lemmens et al. (2005); η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; IC= intervalo de confianza.



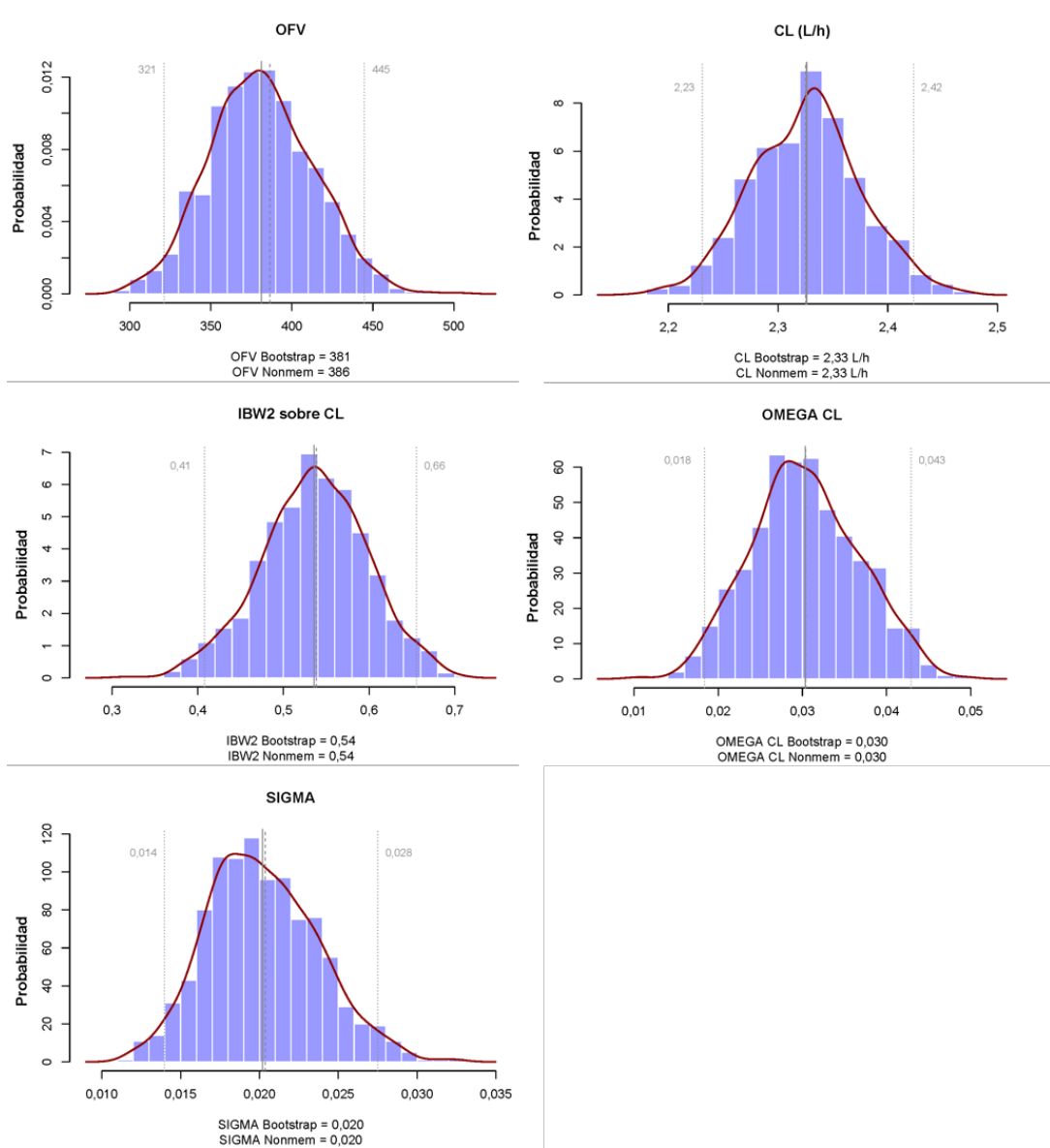


Figura 4.7. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



4.1.1.3.2. Modelo PopPK de CBZ para pacientes igual o mayores a 15 años y pacientes menores de 65 años

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 658 muestras procedentes de 284 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 258 muestras procedentes de 148 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.15 y 4.16, respectivamente.

Tabla 4.15. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	658	258
Pacientes	284	148
<i>Demográficas</i>		
SEX, pacientes (%)		
Varón	148 (52,1)	74 (50,0)
Mujer	136 (47,9)	74 (50,0)
AGE (años)*	35,7 (15,0 – 64,9) [36,5 ± 12,8]	47,7 (15,6 – 64,9) [46,5 ± 11,3]
<i>Antropométricas</i>		
TBW (kg)*	67,0 (37,0 – 105,0) [68,3 ± 13,1]	70,0 (35,0 – 109,0) [70,6 ± 13,5]
HGT (cm)*	165,0 (140,0 – 197,0) [165,0 ± 8,7]	165,0 (140,0 – 185,0) [164,6 ± 9,0]
BMI (kg/m ²)*	24,6 (15,9 – 39,7) [24,9 ± 4,3]	25,8 (16,2 – 39,2) [26,0 ± 4,4]
BSA (m ²)*	1,8 (1,2 – 2,3) [1,8 ± 0,2]	1,8 (1,2 – 2,3) [1,8 ± 0,2]
FFM (kg)*	46,1 (26,8 – 75,7) [47,2 ± 9,7]	46,4 (24,9 – 71,3) [48,0 ± 10,3]
LBW (kg)*	49,5 (30,6 – 79,1) [50,6 ± 9,0]	49,8 (28,5 – 74,9) [51,4 ± 9,6]
IBW (kg)*	59,3 (34,4 – 89,6) [59,1 ± 9,1]	56,6 (36,1 – 78,9) [58,3 ± 9,5]
IBW2 (kg)*	59,9 (43,1 – 85,4) [60,4 ± 6,3]	59,9 (43,1 – 75,3) [59,7 ± 6,5]
FBW (kg)*	16,4 (3,6 – 51,2) [17,7 ± 7,8]	17,2 (4,4 – 46,4) [19,2 ± 7,8]
FBW2 (kg)*	20,2 (3,5 – 49,3) [21,1 ± 8,0]	21,3 (4,3 – 47,0) [22,6 ± 7,8]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 de Materiales y Métodos.



Tabla 4.16. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{CBZ} (mg/kg)*	800 (200 – 2000) [798,8 ± 310,7]	700 (200 – 2000) [778,3 ± 331,0]
CBZ _{conc} (mg/L)*	6,3 (2,0 – 13,6) [6,5 ± 1,7]	7,0 (2,7 – 13,9) [7,1 ± 1,9]
RPO, n (%)	RPO ₀ = 2 (0,3), RPO ₁ = 494 (75,1), RPO ₂ = 147 (22,3), RPO ₃ = 15 (2,3)	RPO ₀ = 1 (0,4), RPO ₁ = 162 (62,8), RPO ₂ = 83 (32,2), RPO ₃ = 12 (4,6)
Comedicación		
Total, n (%)	386 (58,7)	141 (54,6)
PB, n (%)	82 (12,5)	12 (4,6)
D _{PB} (mg/kg)*	150 (50 – 750) [156,7 ± 87,8]	175 (100 – 850) [270,4 ± 257,4]
PHT, n (%)	44 (6,7)	13 (5,0)
D _{PHT} (mg/kg)*	350 (200 – 600) [363,6 ± 83,8]	300 (185 – 600) [339,2 ± 103,6]
VPA, n (%)	144 (21,9)	45 (17,4)
D _{VPA} (mg/kg)*	1600 (500 – 4000) [1832,3 ± 718,0]	1700 (400 – 4500) [1977,8 ± 896,7]
LTG, n (%)	4 (0,6)	11 (4,3)
CLB, n (%)	14 (2,1)	2 (0,8)
RFM, n (%)	1 (0,2)	0 (0)
VIG, n (%)	4 (0,6)	0 (0)
ZON, n (%)	1 (0,2)	6 (2,3)
OMC, n (%)	211 (32,1)	95 (36,8)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =646 (98,2) – TNL ₁ =12 (1,8)	TNL ₀ =0 (0) – TNL ₁ =258 (100)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. n= número.

RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 de Materiales y Métodos.



4.1.1.3.2.1. Modelo estructural

La tabla 4.17 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (103,104). Se decidió fijar el V/F a 1,20 L/kg ya que el valor estimado fue elevado (1,71 L/kg) y con un error de estimación próximo al 30,0 % (tabla 4.17).

Tabla 4.17. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado*
OFV	1515,7	1521,1
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	3,57 (2,2)	3,54 (2,2)
V/F (L/kg)	1,71 (28,9)	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	33,6 (10,2) [9]	33,3 (10,4) [8]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	19,8 (12,2) [18]	19,7 (12,0) [19]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.2.2. Modelo estadístico

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de CBZ fue de tipo exponencial (tablas 4.3 y 4.4).



Tabla 4.18. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	1541,2	1537,6	1521,1
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,68 (2,2)	3,70 (2,5)	3,54 (2,2)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	30,1 (12,6) [11]^a	30,8 (15,2) [12]	33,3 (10,4) [8]
η_V	25,0 (FIX)^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	20,8 (12,8) [18]	20,5 (12,1) [19]	19,7 (12,0) [19]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104). ^a ω^2_{CL} = mg/L. ^b ω^2_V = 0,09 mg/L.

Tabla 4.19. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	1517,7	1521,1	1496,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,60 (2,1)	3,54 (2,2)	3,57 (2,2)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	31,5 (10,6) [11]	33,3 (10,4) [8]	32,6 (11,0) [10]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	1,74 mg/L (13,4) [19]	19,7 % (12,0) [19]	13,5 % (39,9) [20]
ε_2 (mg/L)			0,9 (43,3) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL y RPO incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el shrinkage fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.5.

Tabla 4.20. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*
OFV	1517,6	1478,7
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	3,57 (2,2)	3,59 (2,2)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]		
η_{CL} (%)	31,3 (13,0) [13]	29,6 (15,4) [17]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{cov} (%)	31,1 (59,3) [73]	49,7 (37,7) [77]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]		
ϵ (%)	19,7 (12,3) [19]	18,3 (9,0) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_{cov} = variabilidad interocasión (VIO) existente en la COV (covariable); ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.2.3. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.8 y 4.9) se decidió probar las siguiente: D_{CBZ} , D_{PHT} , D_{PB} , PB , PHT , CLB , RPO y TNL .



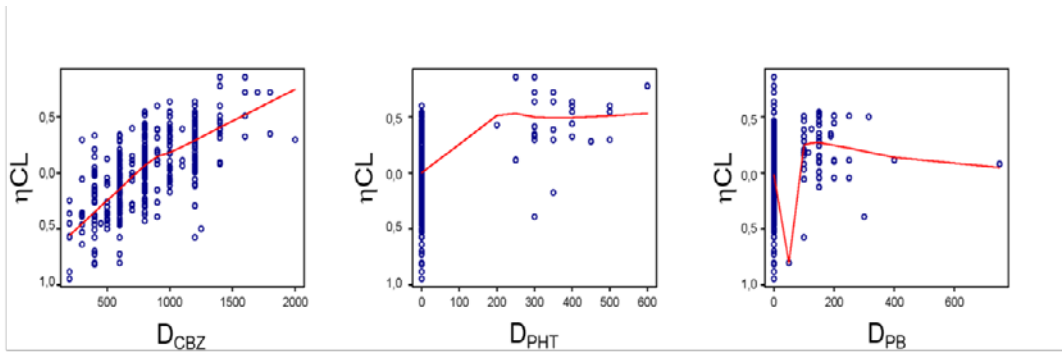


Figura 4.8. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: dosis de carbamazepina (D_{CBZ}), dosis de fenitoína (D_{PHT}), dosis de fenobarbital (D_{PB}).

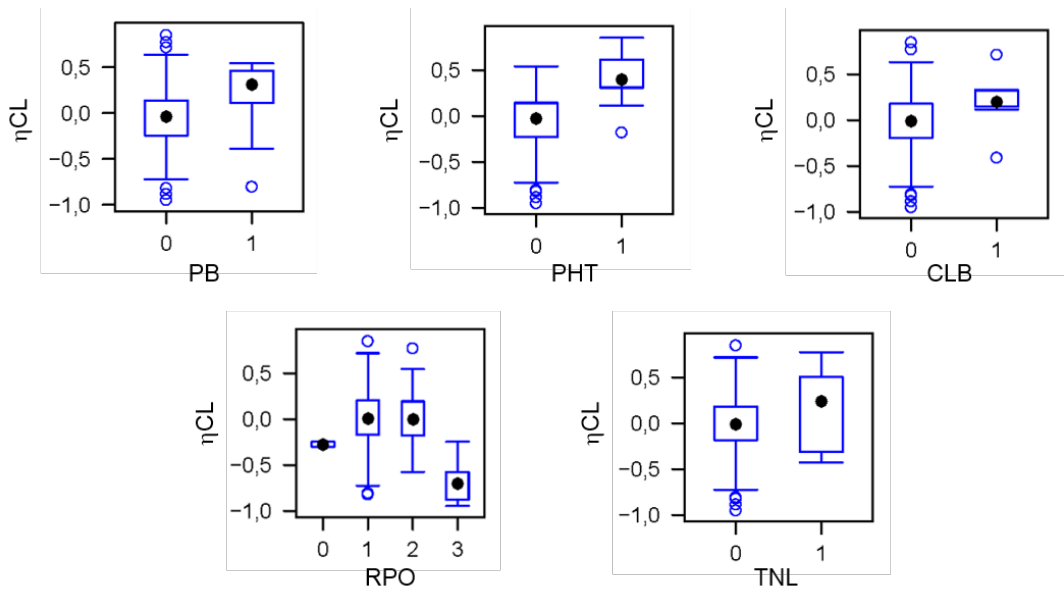


Figura 4.9. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), clobazam (CLB), régimen posológico (RPO), técnica analítica (TNL).



Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables HGT, D_{CBZ} , D_{PB} , D_{VPA} , SEX, PB, PHT, VPA, CLB, VIG, OMC, RPO (figura 4.10) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.

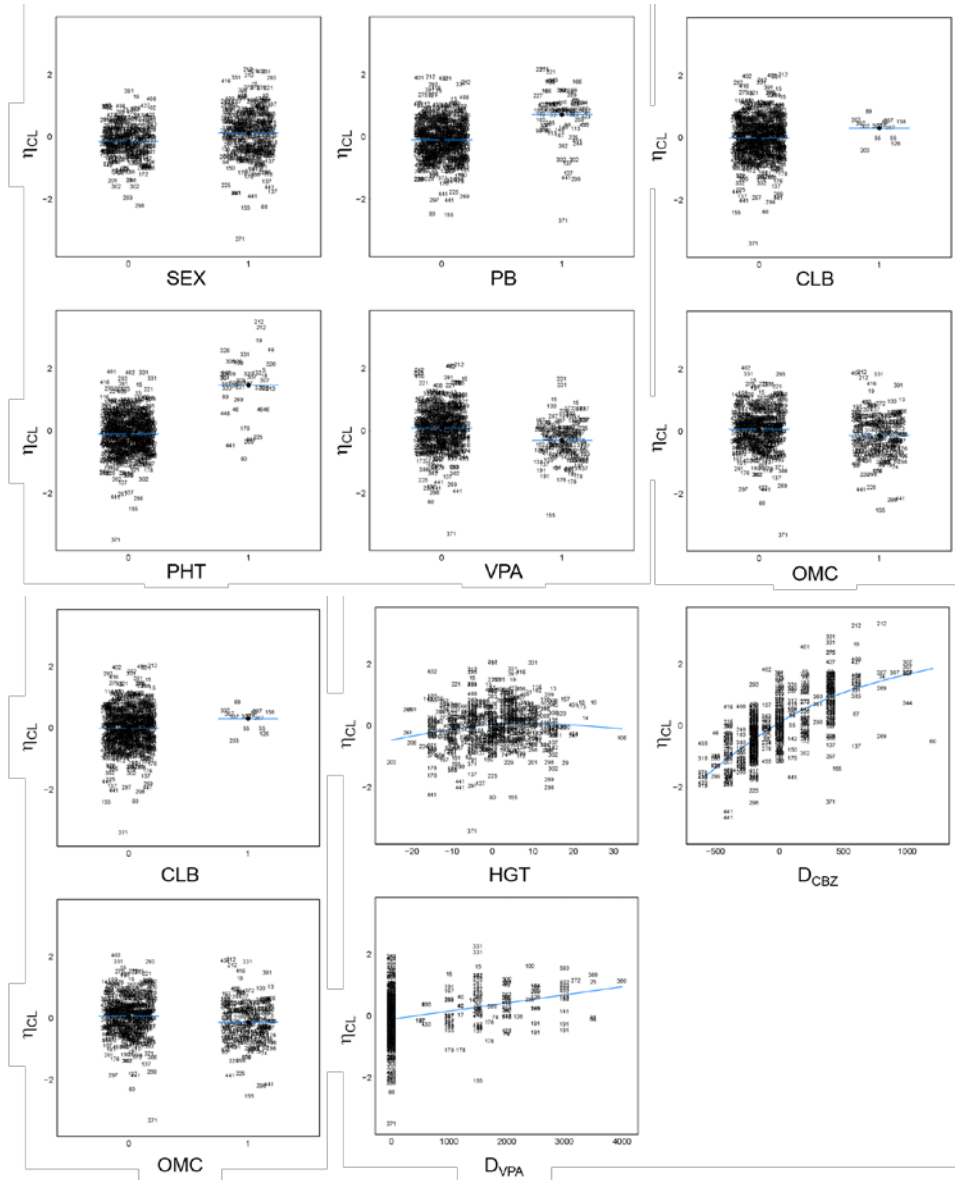


Figura 4.10. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables observadas mediante análisis por GAM.



El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM, como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.21.

Tabla 4.21. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		1521,1			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
HGT	alométrica	1517,8	- 3,2	NS	NO
DCBZ	alométrica/mediana	1215,4	- 305,6	< 0,05	NO*
DPHT	alométrica/mediana	1491,1	- 30,0	< 0,05	NO*
DPB	lineal	1505,5	- 15,6	< 0,05	NO*
DVPA	alométrica/mediana	1530,5	9,6	NS	NO*
Covariables categóricas					
SEX	potencial	1520,7	- 0,4	NS	NO
PB	potencial	1486,0	- 35,0	< 0,05	SI
PHT	potencial	1441,6	- 44,4	< 0,05	SI
CLB	potencial	1440,0	- 1,6	NS	NO
VPA	potencial	1426,5	- 15,1	< 0,05	SI
VIG	potencial	1424,3	- 2,2	NS	NO
OMC	potencial	1426,5	0,0	NS	NO
TNL	potencial	1425,2	- 1,3	NS	NO
RPO	potencial	1352,5	- 73,6	< 0,05	NO*
Modelo Completo		1426,5			
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
PHT		1481,5	55,0	< 0,01	SI
PB		1486,0	59,5	< 0,01	SI
VPA		1441,6	15,1	< 0,01	SI
Modelo final		1426,5	- 94,6		

OFV= valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.



4.1.1.3.2.4. Modelo Final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación se presentó en 11 datos procedentes de 8 pacientes, cuya eliminación supuso una reducción de 142,2 puntos en la OFV. La tabla 4.22 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.22. Modelo PopPK final de CBZ ≥ 15 años y < 65 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	3,20	2,0	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,45	4,1	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,59	7,7	----
$\theta_{CL, VPA}$	Potencial	1,19	4,3	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	1,20	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	0,65	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	27,4	11,3	10
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	17,3	9,1	19

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $3,20 \times (1,45^{PB}) \times (1,59^{PHT}) \times (1,19^{VPA})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.2.5. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.11.



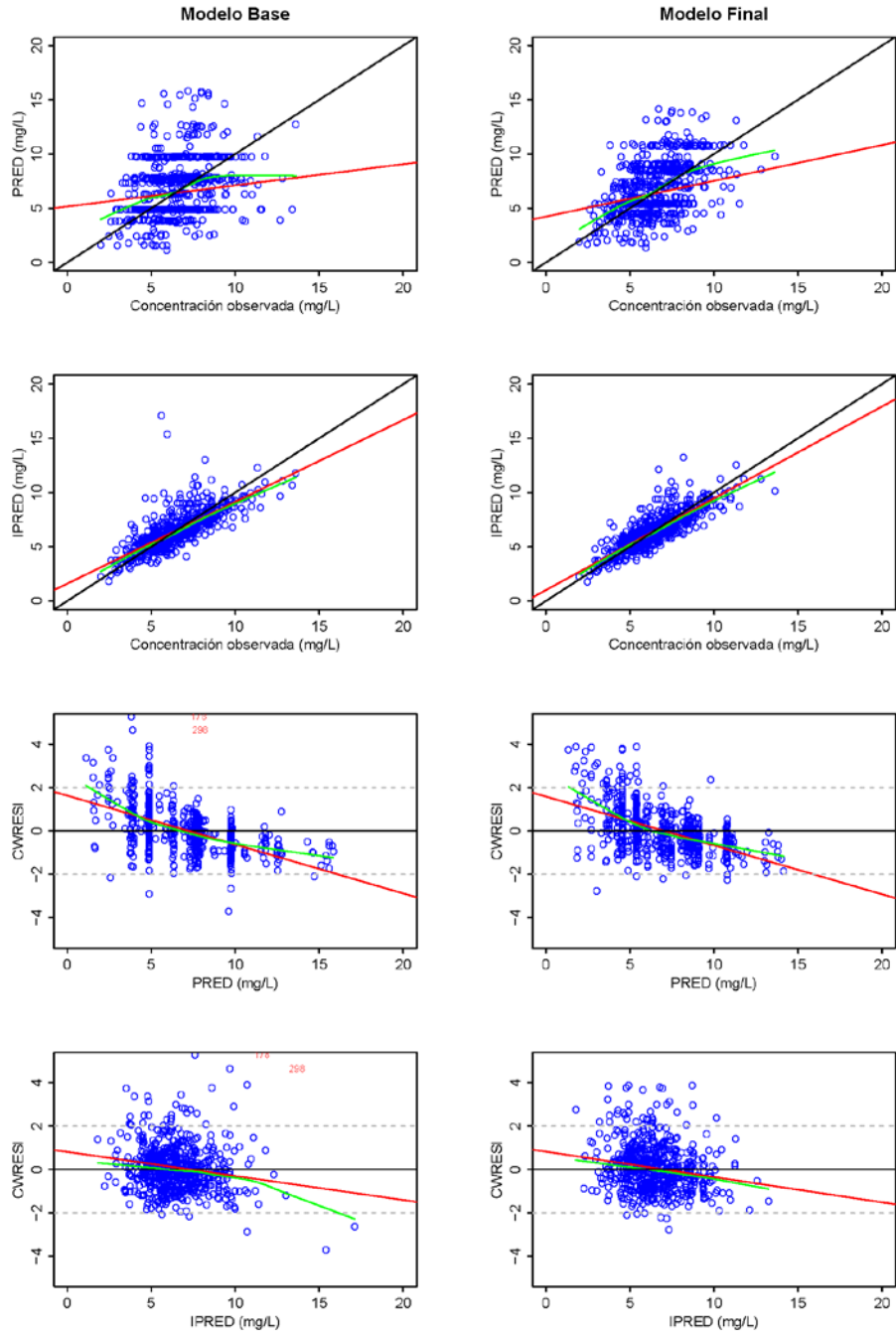


Figura 4.11. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de Bootstrap no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.23 y en la figura 4.12

Tabla 4.23. Parámetros estimados con el modelo final y por Bootstrap.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	3,20	2,0	3,20	3,07 – 3,34	0
$\theta_{CL, PB}$	1,45	4,1	1,45	1,33 – 1,59	0
$\theta_{CL, PHT}$	1,59	7,7	1,61	1,38 – 1,89	1,26
$\theta_{CL, VPA}$	1,19	4,3	1,18	1,08 – 1,29	- 0,84
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	27,4	11,3	27,2	24,3 – 30,2	- 0,73
Variabilidad residual					
ε (%)	17,3	9,1	17,3	15,7 – 18,9	0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedificación con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedificación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedificación con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



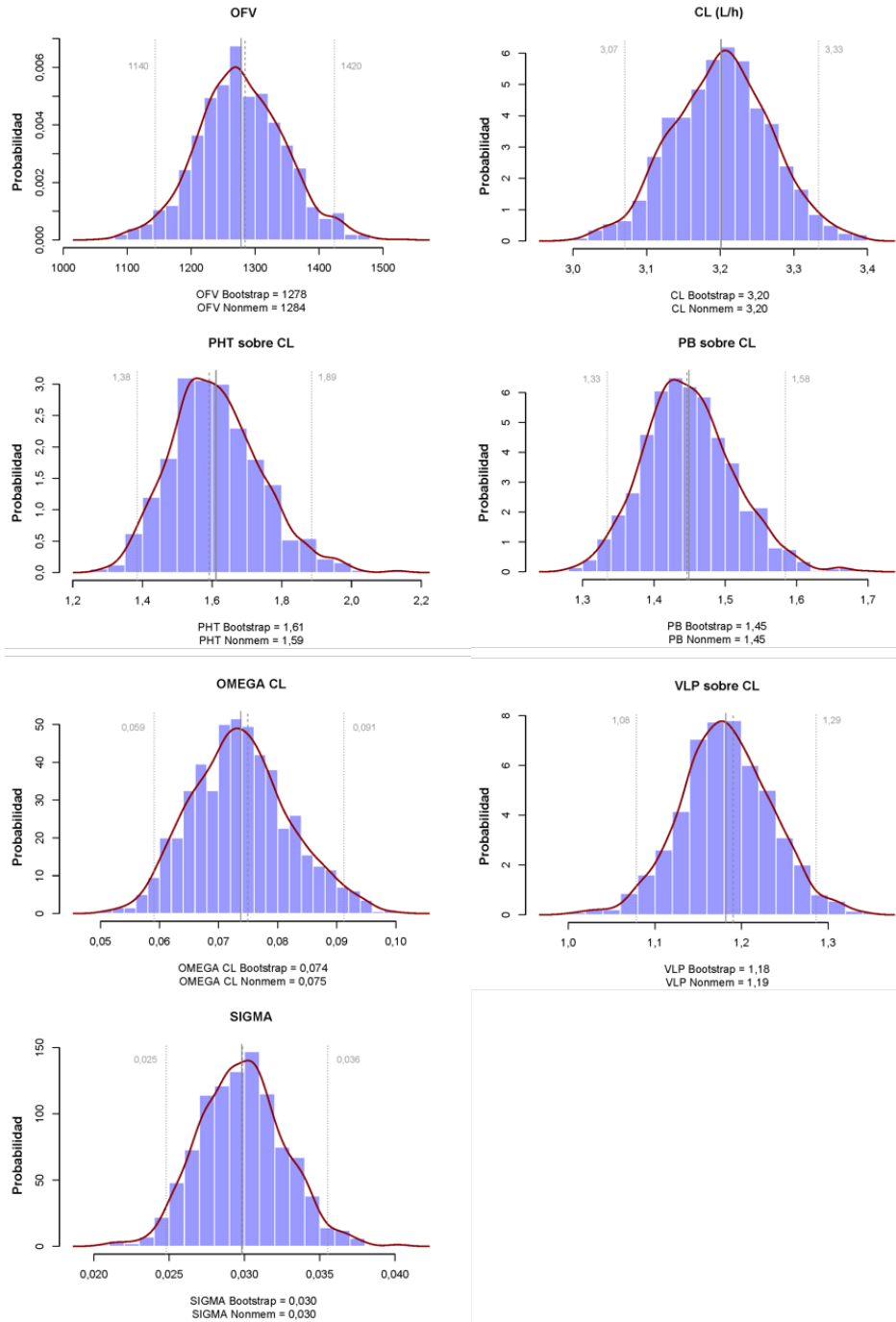


Figura 4.12. Representación gráfica del resultado del análisis por Bootstrap.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

La tabla 4.24 recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.24. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos validación*
Pacientes	248	148
Observaciones	647	258
OFV	1284,3	601,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	3,20 (2,0)	2,98 (2,8)
$\theta_{CL, PB}$	1,45 (4,1)	1,29 (8,0)
$\theta_{CL, PHT}$	1,59 (7,7)	1,56 (7,0)
$\theta_{CL, VPA}$	1,19 (4,3)	1,08 (5,6)
θ_V (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	27,4 (11,3) [10]	25,7 (16,1) [12]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	17,3 (9,1) [19]	17,8 (18,4) [24]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

En tabla 4.25 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.



Tabla 4.25. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		628,4			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables categóricas					
PB	potencial	622,6	- 5,8	< 0,05	SI
PHT	potencial	603,6	- 19,0	< 0,05	SI
VPA	potencial	601,6	- 1,9	NS	NO
Modelo Completo		603,6			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
PHT		611,1	7,5	< 0,01	SI
PB		622,6	19,0	< 0,01	SI
Modelo final		603,6	- 24,8		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.26 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.26. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	5,56	-0,72	-2,54
MAPE (%)	23,68	10,36	27,01
RMSE (%)	2,80	1,36	4,51

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error. CL/F= aclaramiento aparente. IPRED= concentración predicha individual. PRED= concentración predicha poblacional.



La tabla 4.27 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.27. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos conjunta*
Pacientes	248	432
Observaciones	647	905
OFV	1284,3	1900,0
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	3,20 (2,0)	3,12 (1,7)
$\theta_{CL, PB}$	1,45 (4,1)	1,42 (4,0)
$\theta_{CL, PHT}$	1,59 (7,7)	1,58 (6,2)
$\theta_{CL, VPA}$	1,19 (4,3)	1,15 (3,6)
θ_V (L/kg)	1,20 (FIX)**	1,20 (FIX)**
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	27,4 (11,3) [10]	27,2 (8,8) [10]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	17,3 (9,1) [19]	17,4 (8,3) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

En tabla 4.28 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.



Tabla 4.28. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		2033,1			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables categóricas					
PB	potencial	1989,5	- 43,6	< 0,05	SI
PHT	potencial	1924,0	- 65,6	< 0,05	SI
VPA	potencial	1900,0	- 23,9	< 0,05	SI
Modelo Completo		1900,0			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
PHT		1980,2	80,1	< 0,01	SI
PB		1973,6	73,5	< 0,01	SI
VPA		1924,0	23,9	< 0,01	SI
Modelo final		1900,0	- 133,1		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.29 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.29. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	15,09	0,54	4,17
MAPE (%)	28,95	10,99	27,71
RMSE (%)	3,01	1,39	4,37

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error. CL/F= aclaramiento aparente. IPRED= concentración predicha individual. PRED= concentración predicha poblacional.



En la tabla 4.30 y en la figura 4.13 se recoge el resultado *bootstrap* con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.

Tabla 4.30. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	3,12	1,7	3,12	3,02 – 3,22	0
$\theta_{CL, PB}$	1,42	4,0	1,43	1,32 – 1,56	0,70
$\theta_{CL, PHT}$	1,58	6,2	1,60	1,41 – 1,82	1,27
$\theta_{CL, VPA}$	1,15	3,6	1,15	1,07 – 1,24	0
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	27,2	8,8	27,1	24,5 – 29,4	- 0,37
Variabilidad residual					
ε (%)	17,4	8,3	17,4	15,8 – 18,9	0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



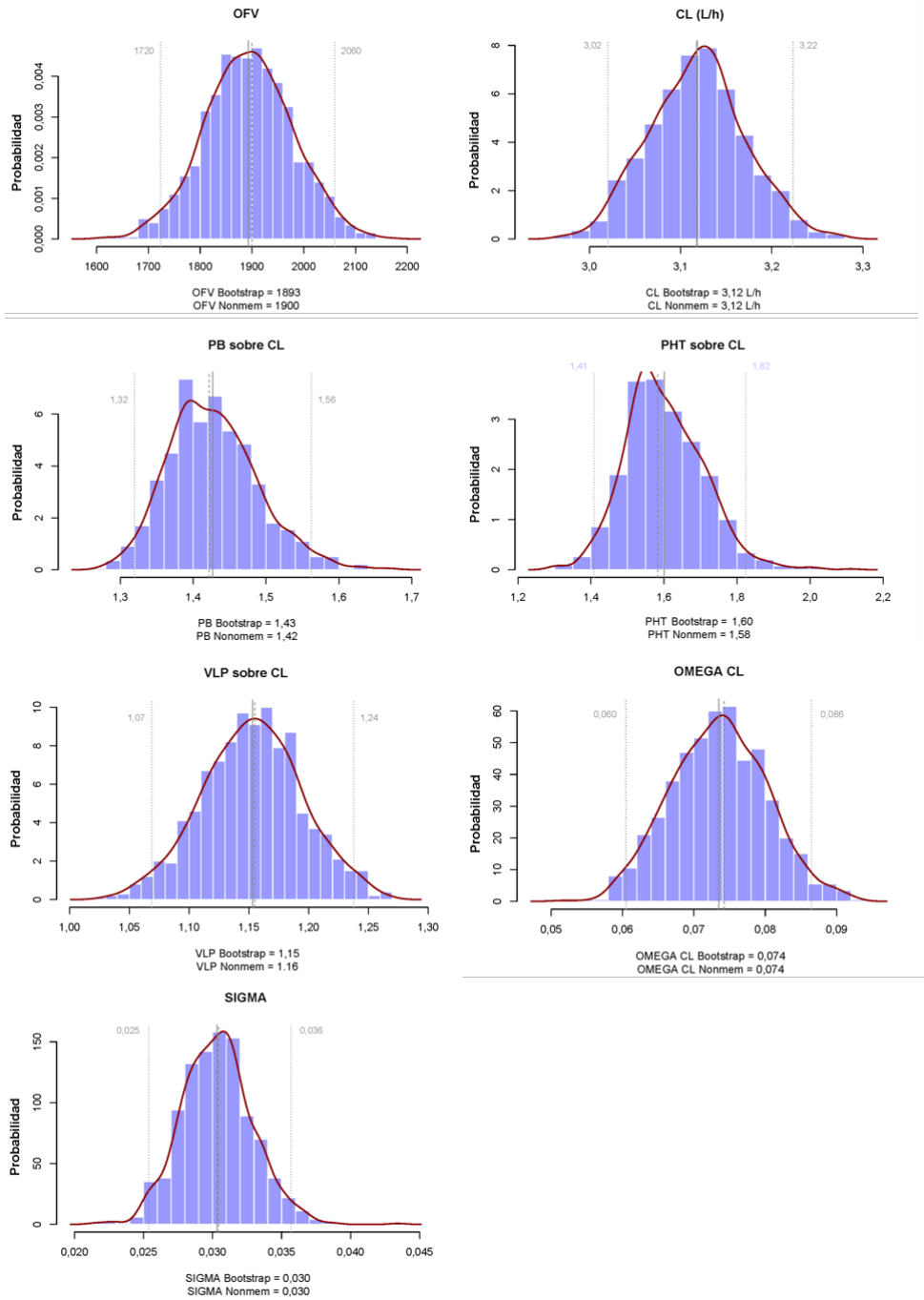


Figura 4.13. Representación gráfica del resultado del análisis por Bootstrap.



Finalmente, se consideró como modelo final el modelo estimado con la base de datos conjunta. El modelo se recoge en la tabla 4.31.

Tabla 4.31. Modelo PopPK final de CBZ ≥ 15 años y < 65 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	3,12	1,7	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,42	4,0	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,58	6,2	----
$\theta_{CL, VPA}$	Potencial	1,15	3,6	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	1,20	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	0,65	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	27,2	8,8	10
η_V (%)	VII _{V/F} fija	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	17,4	8,3	20

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $3,12 \times (1,42^{PB}) \times (1,58^{PHT}) \times (1,15^{VPA})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedicación con VPA sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).



4.1.1.3.3. Modelo PopPK de CBZ para pacientes igual o mayores a 65 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 150 muestras procedentes de 70 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 106 muestras procedentes de 78 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.32 y 4.33, respectivamente.

Tabla 4.32. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	150	106
Pacientes	70	78
<i>Demográficas</i>		
SEX, pacientes (%)		
Varón	31 (44,3)	30 (38,5)
Mujer	39 (55,7)	48 (61,5)
AGE (años)*	73,9 (65,0 – 95,6) [74,1 ± 6,0]	74,0 (65,0 – 90,9) [75,1 ± 6,9]
<i>Antropométricas</i>		
TBW (kg)*	65,8 (40,0 – 99,9) [65,2 ± 11,8]	69,0 (34,0 – 100,0) [67,6 ± 13,8]
HGT (cm)*	158,0 (142,0 – 183,0) [158,7 ± 8,1]	160,0 (139,0 – 180,0) [159,4 ± 8,9]
BMI (kg/m ²)*	26,0 (17,5 – 37,3) [25,8 ± 3,7]	26,0 (16,9 – 36,8) [26,5 ± 4,4]
BSA(m ²)*	1,7 (1,3 – 2,2) [1,7 ± 0,2]	1,7 (1,2 – 2,2) [1,7 ± 0,2]
FFM (kg)*	41,6 (28,4 – 69,5) [44,0 ± 9,2]	43,4 (24,4 – 65,8) [44,8 ± 9,9]
LBW (kg)*	45,8 (32,4 – 73,0) [47,5 ± 8,5]	46,0 (27,9 – 69,1) [48,3 ± 9,3]
IBW (kg)*	52,2 (36,1 – 77,1) [52,9 ± 8,7]	52,2 (33,5 – 70,9) [53,4 ± 9,3]
IBW2 (kg)*	54,9 (44,4 – 73,7) [55,5 ± 5,7]	56,3 (42,5 – 71,3) [56,1 ± 6,2]
FBW (kg)*	16,4 (6,7 – 47,7) [17,8 ± 6,5]	17,4 (6,1 – 47,0) [19,4 ± 7,8]
FBW2 (kg)*	19,7 (7,2 – 47,6) [21,2 ± 6,8]	21,7 (9,6 – 47,3) [22,8 ± 7,6]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.33. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{CBZ} (mg/kg)*	600 (150 – 1400) [691,7 ± 292,5]	600 (100 – 1500) [645,8 ± 258,2]
CBZ _{conc} (mg/L)*	6,4 (2,7 – 12,7) [6,5 ± 2,0]	7,1 (2,6 – 13,0) [7,3 ± 2,3]
RPO, n (%)	RPO ₁ =111 (74,0), RPO ₂ =38 (25,3), RPO ₃ =1 (0,7)	RPO ₁ =57 (53,8), RPO ₂ =38 (35,8), RPO ₃ =11 (10,4)
Comedicación		
Total, n (%)	119 (79,3)	58 (54,7)
PB, n (%)	14 (9,3)	6 (5,7)
D _{PB} (mg/kg)*	100,0 (25,0 – 300,0) [192,2 ± 64,1]	100,0 (100,0 – 150,0) [108,0 ± 20,4]
PHT, n (%)	33 (22,0)	6 (5,7)
D _{PHT} (mg/kg)*	300,0 (150,0 – 400,0) [288,6 ± 72,1]	275,0 (100,0 – 500,0) [308,0 ± 162,5]
VPA, n (%)	8 (5,3)	10 (9,4)
D _{VPA} (mg/kg)*	1500,0 (150,0 – 2000,0) [1356,0 ± 597,3]	2000,0 (1000,0 – 2700,0) [1715,0 ± 612,8]
LTG, n (%)	1 (0,7)	0 (0)
CLB, n (%)	2 (1,3)	1 (0,9)
RFM, n (%)	0 (0)	0 (0)
VIG, n (%)	0 (0)	0 (0)
ZON, n (%)	0 (0)	1 (0,9)
OMC, n (%)	84 (56,0)	44 (41,5)
Análítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =143 (95,3), TNL ₁ =7 (4,7)	TNL ₀ =0 (0), TNL ₁ =106 (100)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.1.1.3.3.1. Modelo estructural

La tabla 4.34 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (103,104). Se decidió fijar V/F al valor bibliográfico de 1,20 L/kg, mismo valor utilizado para pacientes con una edad comprendida entre 15 y 65 años, dado que el modelo estructural estimaba un valor muy superior (V/F= 4,33 L/kg) al esperado en esta población. Además la estimación presentaba un error de 114,1 %, como se observa en la tabla 4.27.

Tabla 4.34. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado*
OFV	359,6	364,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	2,83 (5,3)	2,78 (5,3)
V/F (L/kg)	4,33 (114,1)	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	42,0 (21,1) [5]	42,3 (20,3) [5]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	18,8 (17,5) [22]	18,7 (16,5) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.3.2. Modelo estadístico

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de CBZ fue de tipo exponencial (tablas 4.35 y 4.36).



Tabla 4.35. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	382,5	382,4	364,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	3,03 (5,8)	3,03 (5,8)	2,78 (5,3)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	42,5 (27,4) [5] ^a	42,4 (20,4) [5]	42,3 (20,3) [5]
η_V	25,0 (FIX) ^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	19,3 (16,8) [23]	19,2 (16,9) [24]	18,7 (16,5) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. ^a ω^2_{CL} = 1,66 mg/L. ^b ω^2_V = 0,09 mg/L. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

Tabla 4.36. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	376,5	364,5	363,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	2,79 (5,3)	2,78 (5,3)	278 (5,3)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	42,1 (21,8) [5]	42,3 (20,3) [5]	42,4 (20,6) [5]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε_1	1,56 mg/L (24,9) [24]	18,7 % (16,5) [22]	17,3 % (18,5) [23]
ε_2 (mg/L)			0,17 (91,9) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL y RPO incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.5.

Tabla 4.37. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*
OFV	363,9	364,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	2,78 (5,3)	2,79 (5,3)
V/F (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	33,9 (44,3) [24]	42,1 (20,6) [5]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{cov} (%)	25,1 (22,9) [45]	16,4 (200,7) [88]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	18,5 (17,0) [22]	18,6 (17,1) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.3.3. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.14 y 4.15) se decidió probar las siguientes: TBW, BSA, D_{CBZ} , D_{PHT} , D_{PB} , D_{VPA} , PB, PHT, CLB, RPO y TNL.



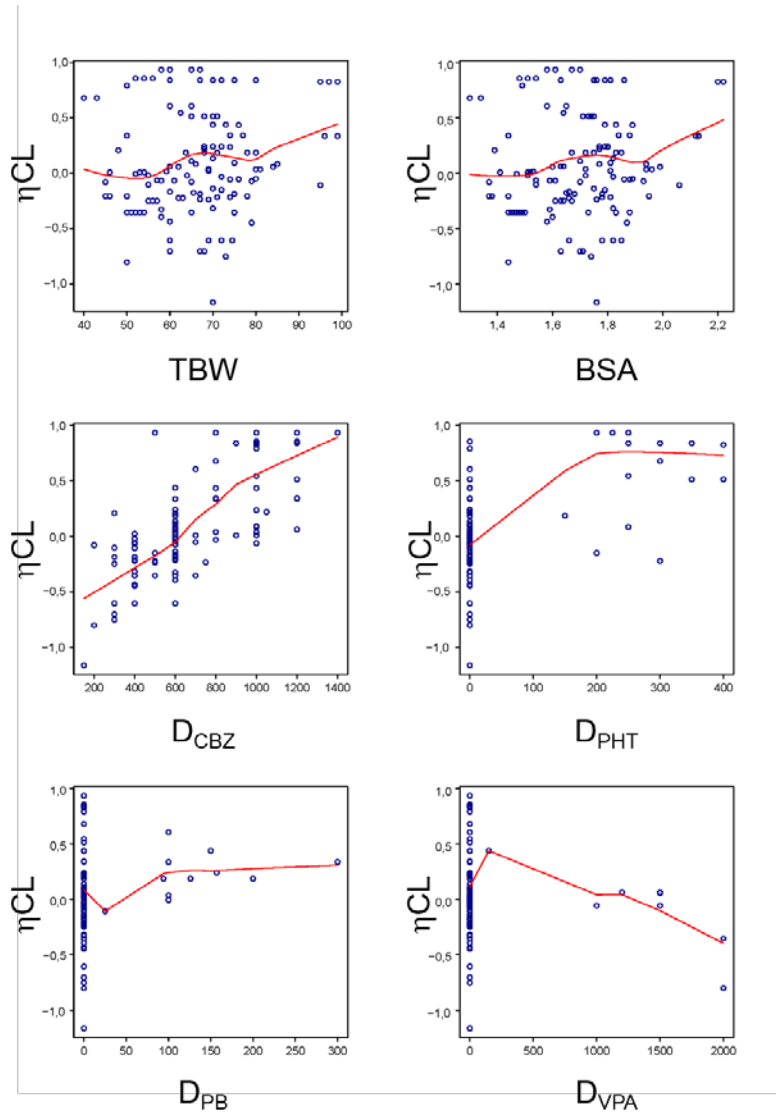


Figura 4.14. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: peso total (TBW), superficie corporal (BSA), dosis de carbamazepina (D_{CBZ}), dosis de fenitoína (D_{PHT}), dosis de fenobarbital (D_{PB}) y dosis de ácido valproico (D_{VPA}).



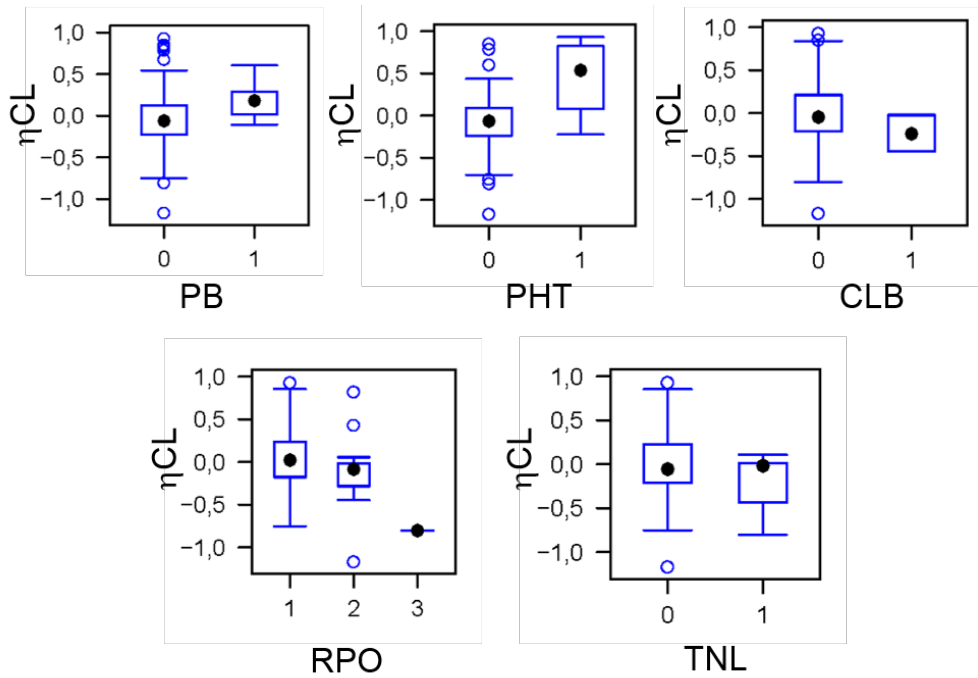


Figura 4.15. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), clobazam (CLB), régimen posológico (RPO) y técnica analítica (TNL).



Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables FBW2, D_{CBZ} , PB, PHT, DEP (figura 4.16) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.

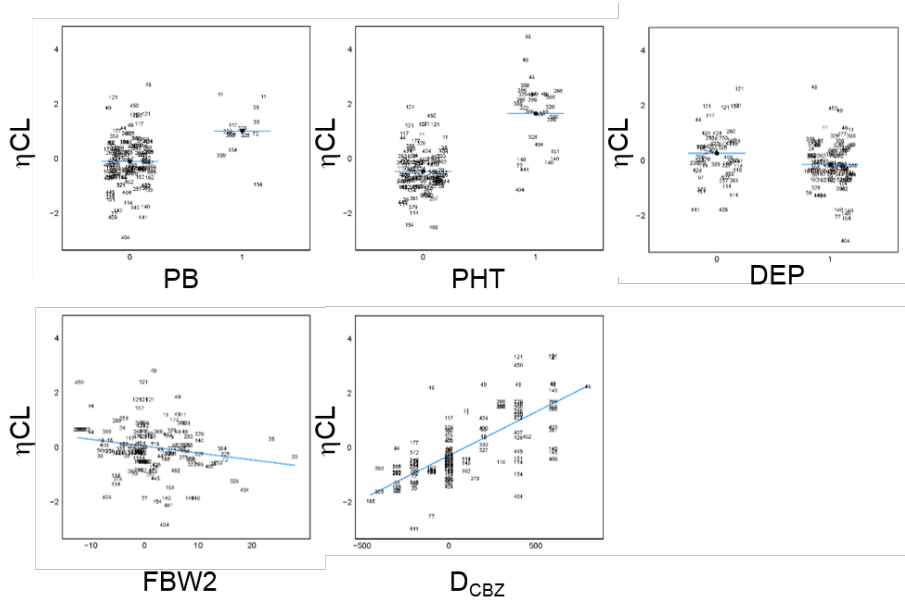


Figura 4.16. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables observadas mediante análisis por GAM.



El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM, como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.38.

Tabla 4.38. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		364,5			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
TBW	alométrica/mediana	364,2	- 0,3	NS	NO
BSA	exponencial	363,8	- 0,7	NS	NO
FBW2	exponencial	364,2	- 0,3	NS	NO
D_{CBZ}	alométrica/mediana	307,6	- 56,9	< 0,05	NO*
D_{PHT}	alométrica/mediana	348,5	- 16,0	< 0,05	NO*
D_{PB}	alométrica/mediana	353,9	- 10,5	< 0,05	NO*
D_{VPA}	alométrica/mediana	367,7	3,2	NS	NO
Covariables categóricas					
PB	potencial	354,8	- 9,7	< 0,05	SI
PHT	potencial	335,6	- 19,3	< 0,05	SI
CLB	potencial	335,2	- 0,4	NS	NO
DEP	potencial	334,2	- 1,3	NS	NO
TNL	potencial	335,5	0,0	NS	NO
RPO	potencial	327,9	- 7,6	< 0,05	NO*
Modelo Completo		335,6			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
PB		351,2	15,7	< 0,01	SI
PHT		354,8	19,3	< 0,01	SI
Modelo final		335,6	- 28,9		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.



4.1.1.3.3.4. Modelo Final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación no se presentó en ninguno dato. La tabla 4.39 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.39. Modelo PopPK final de CBZ \geq 65 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coeficiente	2,53	4,9	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,48	6,9	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,56	11,5	----
Θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	1,20	----	----
Θ_{K_a} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	0,65	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	36,6	23,5	6
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	17,6	20,1	22

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $2,53 \times (1,48^{PB}) \times (1,56^{PHT})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{K_a} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104). ** K_a fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

4.1.1.3.3.5. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.17.



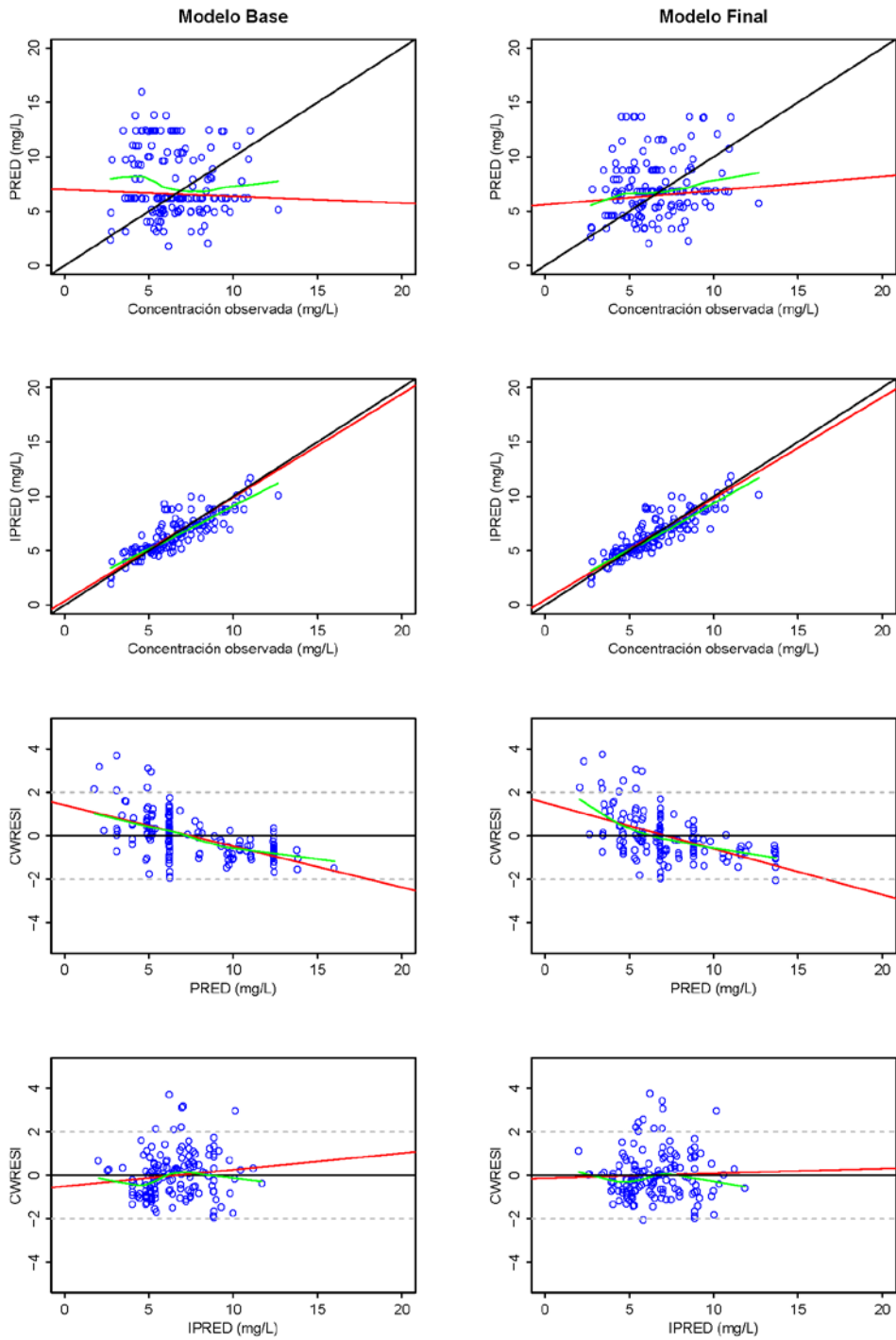


Figura 4.17. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.40 y en la figura 4.18.

Tabla 4.40. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
Parámetro					
θ_{CL} (L/h)	2,53	4,9	2,53	(2,29 – 2,77)	0,0
$\theta_{CL, PB}$	1,48	6,9	1,47	(1,21 – 1,70)	-0,7
$\theta_{CL, PHT}$	1,56	11,5	1,62	(1,28 – 2,28)	3,8
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	36,6	23,5	35,6	(26,8 – 43,6)	-2,7
Variabilidad residual					
ε (%)	17,6	20,1	17,4	(13,2 – 20,0)	-1,1

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



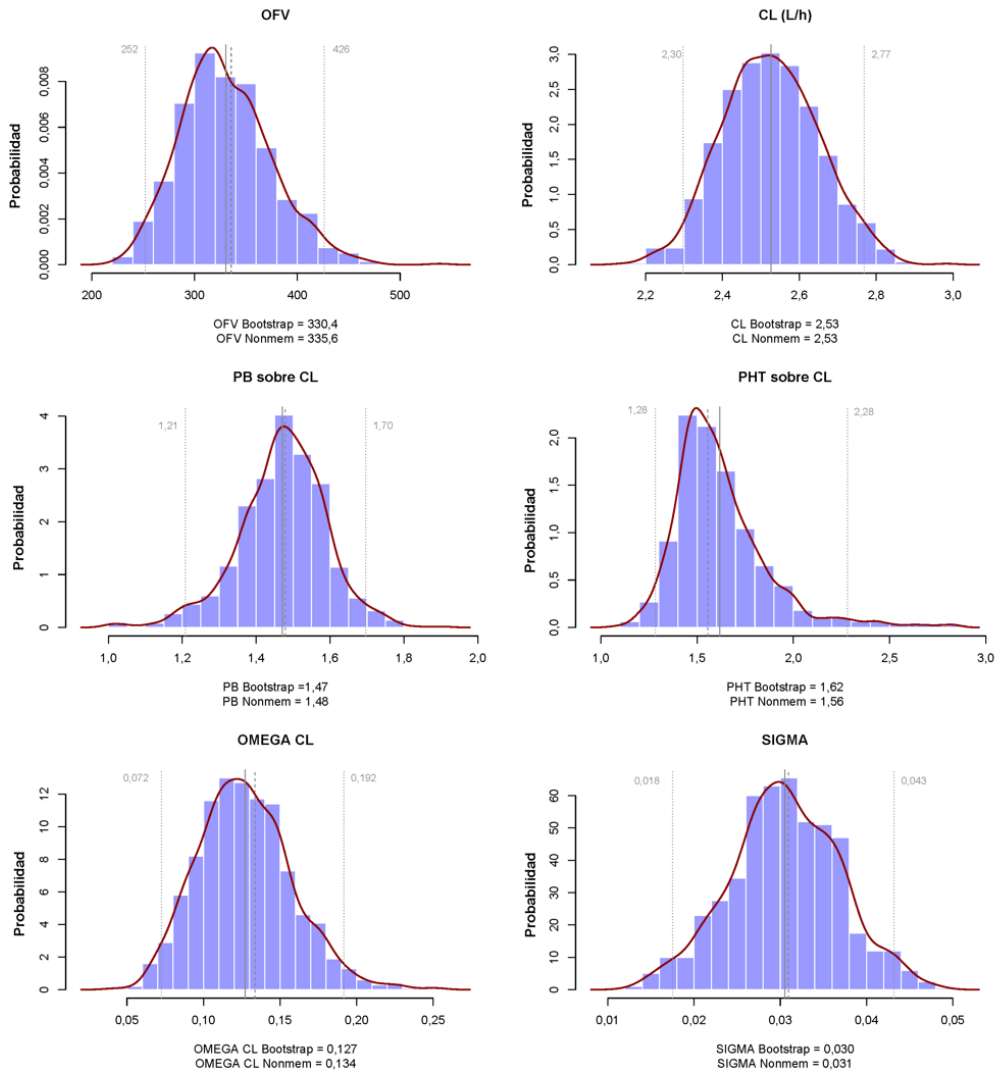


Figura 4.18. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

La tabla 4.41 recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.41. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos validación*
Pacientes	70	78
Observaciones	150	106
OFV	335,6	279,2
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	2,53 (4,9)	2,47 (4,0)
$\theta_{CL, PB}$	1,48 (6,9)	1,44 (5,4)
$\theta_{CL, PHT}$	1,56 (11,5)	1,78 (10,2)
θ_V (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	36,6 (23,5) [6]	27,1 (23,5) [13]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	17,6 (20,1) [22]	18,7 (26,6) [31]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).

En tabla 4.42 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.



Tabla 4.42. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		295,7			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables categóricas					
PB	potencial	291,4	- 4,3	> 0,05	SI
PHT	potencial	279,2	- 12,2	> 0,05	SI
Modelo Completo		279,2			
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
PB		285,3	6,1	NS	NO
PHT		295,7	10,4	> 0,01	SI
Modelo final		285,3	-10,4		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.43 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.43. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	11,32	-0,52	6,47
MAPE (%)	29,17	8,61	31,07
RMSE (%)	3,12	1,12	4,31

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.



La tabla 4.44 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.44. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo	Base datos conjunta
Pacientes	70	148
Observaciones	150	256
OFV	335,6	619,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	2,53 (4,9)	2,50 (3,1)
$\theta_{CL, PB}$	1,48 (6,9)	1,48 (5,5)
$\theta_{CL, PHT}$	1,56 (11,5)	1,64 (9,9)
θ_V (L/kg)	1,20 (FIX)***	1,20 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	36,6 (23,5) [6]	32,1 (17,2) [9]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	17,6 (20,1) [22]	17,9 (15,9) [26]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104)

En tabla 4.45 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.



Tabla 4.45. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		665,9			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables categóricas					
PB	potencial	652,3	- 13,6	> 0,05	SI
PHT	potencial	619,4	- 33,0	> 0,05	SI
Modelo Completo		619,4			
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
PB		641,4	22,1	> 0,01	SI
PHT		652,3	33,0	> 0,01	SI
Modelo final		619,4	-46,5		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.46 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.46. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	26,85	0,29	12,77
MAPE (%)	44,20	9,92	36,02
RMSE (%)	3,88	1,28	4,64

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.



En la tabla 4.47 y en la figura 4.19 se recoge el resultado del *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.

Tabla 4.47. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	2,50	3,1	2,49	2,34 – 2,65	- 0,40
$\theta_{CL, PB}$	1,48	5,5	1,47	1,27 – 1,65	- 0,68
$\theta_{CL, PHT}$	1,64	9,9	1,67	1,37 – 2,06	1,83
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	32,1	17,2	31,6	26,3 – 37,2	- 1,56
Variabilidad residual					
ε (%)	17,9	15,9	17,9	14,8 – 20,5	0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



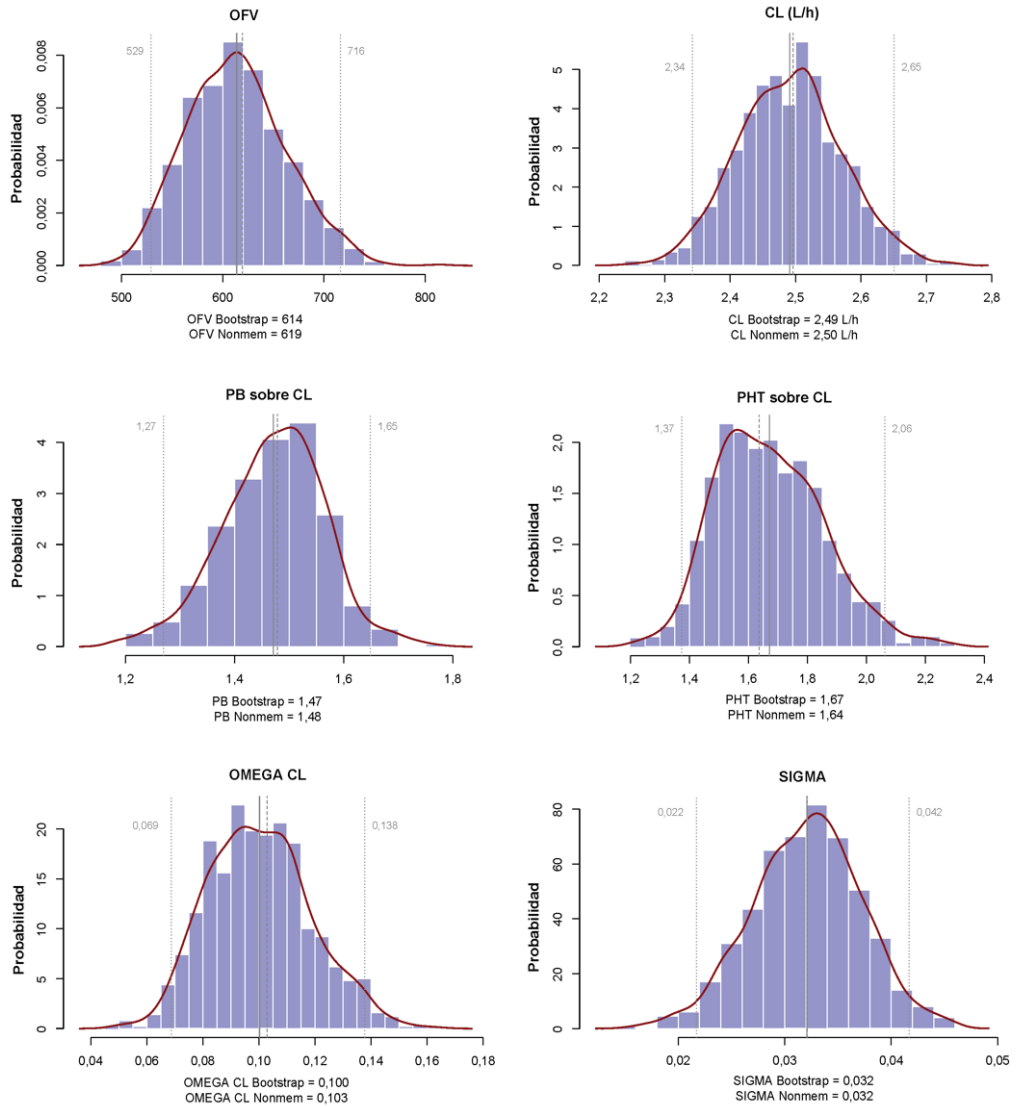


Figura 4.19. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Finalmente, se consideró como modelo final el modelo estimado con la base de datos conjunta. El modelo se recoge en la tabla 4.48.

Tabla 4.48. Modelo PopPK final de CBZ ≥ 65 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coefficiente	2,50	3,1	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,48	5,5	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,64	9,9	
Θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	1,20	----	----
Θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	0,65	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	32,1	17,2	9
η_V (%)	VII _{V/F} fija	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	17,9	15,9	26

Ecuación que describe el modelo Final: CL/F (L/h) = $2,50 \times (1,48^{PB}) \times (1,64^{PHT})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (103,104). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (103,104).



4.2. Fenobarbital

4.2.1. Construcción del modelo

4.2.1.1. Modelo estructural

La tabla 4.49 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (47). Finalmente se decidió utilizar el valor de V/F= 0,61 L/kg dado que la estimación de este parámetro proporcionó valores incoherentes.

Tabla 4.49. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado**
OFV	3052,6	3099,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,223 (0,2)	0,212 (1,8)
V/F (L/kg)	2700 (0,2)	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]		
η_{CL} (%)	31,3 (15,4) [5]	30,8 (15,7) [6]
η_V (%)	3361,5 (2,2) [100]	78,6 (27,3) [77]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]		
ε (%)	13,0 (0,5) [21]	13,0 (12,4) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47)

4.2.1.2. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimado fue del 78,6 % con un error de estimación del 27,3 % y un *shrinkage* del 77 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores habitualmente observados: 25,0 % (modelo 1), 30,0 % (modelo 2) y 35,0 % (modelo 3). Los tres modelos presentaron una minimización



exitosa, pero los modelos 1 y 2 mostraron problema en la media de la distribución de la η_V , que fue significativamente diferente de cero (tabla 4.50), finalmente se optó por mantener la VII del V/F en un 35,0 %.

Tabla 4.50. Modelos PopPK de PB con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1**	Modelo 2**	Modelo 3*
OFV	3105,1	3104,4	3103,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,211 (1,9)	0,211 (1,9)	0,211 (1,9)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	31,4 (15,5) [5]	31,3 (15,6) [5]	31,3 (15,5) [5]
η_V (%)	25,0 (FIX)	30,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	13,2 (12,5) [21]	13,2 (12,4) [21]	13,1 (12,5) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética de PB fue de tipo proporcional para la VII y de tipo exponencial para la VRes, (tablas 4.51 y 4.52).



Tabla 4.51. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	3063,5	3063,3	3103,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,219 (1,7)	0,219 (1,6)	0,211 (1,9)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	27,1 (10,5) [6]^a	26,9 (9,1) [7]	31,3 (15,5) [5]
η_V (%)	35,0 (FIX)^b	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	13,4 (12,7) [21]	13,3 (12,2) [21]	13,1 (12,5) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47). ^a $\omega_{CL}^2 = 0,045$ mg/L. ^b $\omega_V^2 = 0,00354$ mg/L.

Tabla 4.52. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	3080,3	3063,3	3063,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,220 (1,6)	0,219 (1,6)	0,219 (----)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	26,1 (10,1) [8]	26,9 (9,1) [7]	26,9 (----) [7]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	10,2 mg/L (13,8) [21]	13,3 % (12,2) [21]	13,3 % (----) [21]
ε_2 (mg/L)			0,003 (----) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.53.

Tabla 4.53. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*	Modelo 3 (FFS)*
OFV	3058,7	3046,0	3062,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,219 (1,5)	0,219 (----)	0,220 (----)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	25,2 (11,6) [13]	25,0 (----) [14]	27,1 (----) [7]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
η_{COV} (%)	9,6 (51,1) [67]	10,4 (----) [99]	5,8 (----) [92]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	13,1 (12,4) [22]	12,9 (----) [22]	13,6 (----) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



4.2.1.3. Modelo de covariables

La inspección visual de las gráficas de VII frente al parámetro CL/F puso en evidencia la relación entre la edad y el aclaramiento (figura 4.20). De acuerdo con la tendencia observada, se planteó desarrollar dos modelos popPK de CBZ en función de la edad de los pacientes: i) menores de 15 años; ii) mayores de 15 años. En una primera fase se intentó diferenciar los grupos de edad mediante dos ecuaciones. Sin embargo, este modelo presentó un *shrinkage* elevado (73 %) en la VII del CL/F para los pacientes menores de 15 años, atribuido al reducido tamaño de la muestra en este grupo de edad (37 datos de concentración procedentes de 24 pacientes). Por tanto, se optó por desarrollar únicamente el modelo popPK para pacientes con edad igual o superior a 15 años.

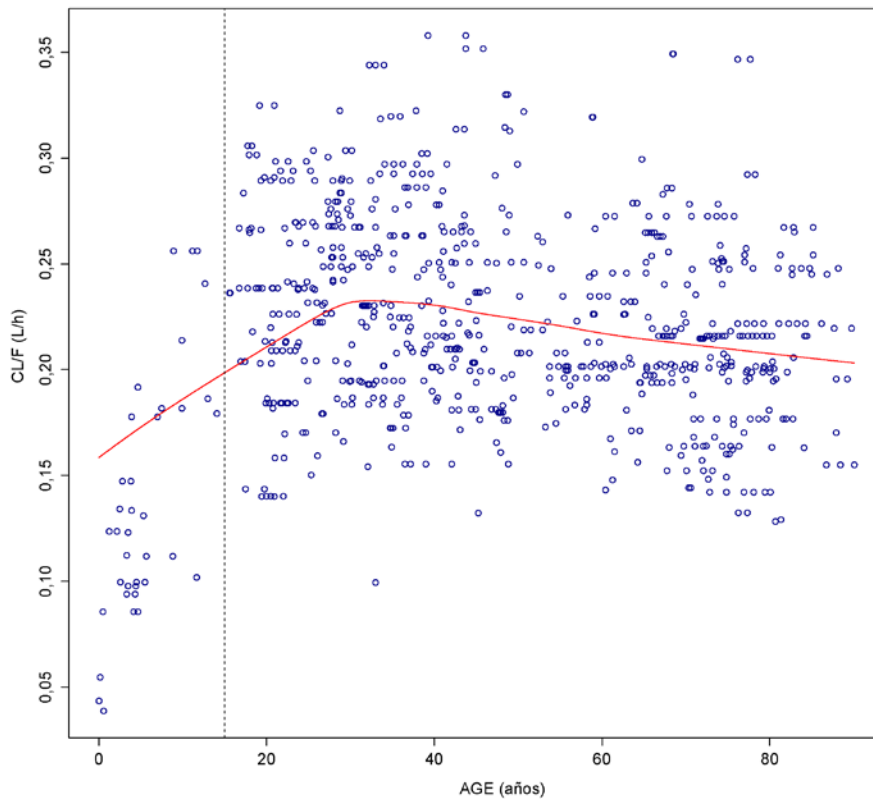


Figura 4.20. Representación gráfica del aclaramiento plasmático (CL/F) de fenobarbital frente a la edad (AGE) con corte a los 15 años.



4.2.1.3.1. Modelo PopPK de PB para pacientes con 15 años o más.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 677 muestras procedentes de 288 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 178 muestras procedentes de 107 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.54 y 4.55, respectivamente.

Tabla 4.54. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	677	178
Pacientes	288	107
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	174 (60,4)	67 (62,6)
Mujer	114 (39,6)	40 (37,4)
AGE (años)*	45,0 (15,6 – 90,1) [49,3 ± 20,6]	51,2 (20,9 – 92,0) [55,6 ± 14,1]
Antropométricas		
TBW (kg)*	66,0 (37,0 – 99,0) [67,1 ± 11,0]	70,0 (43,0 – 110,0) [70,0 ± 12,7]
HGT (cm)*	165,0 (138,0 – 200,0) [164,7 ± 9,0]	165,0 (136,0 – 190,0) [166,0 ± 9,4]
BMI (kg/m ²)*	24,2 (16,0 – 39,6) [24,8 ± 4,0]	25,1 (16,8 – 35,9) [25,4 ± 3,9]
BSA (m ²)*	1,7 (1,2 – 2,2) [1,7 ± 0,2]	1,8 (1,4 – 2,4) [1,8 ± 0,2]
FFM (kg)*	47,4 (29,0 – 70,0) [47,5 ± 9,2]	51,7 (31,0 – 74,9) [49,8 ± 9,6]
LBW (kg)*	49,7 (33,1 – 73,1) [50,6 ± 8,4]	53,8 (35,0 – 78,6) [52,9 ± 9,1]
IBW (kg)*	58,4 (32,6 – 92,3) [58,8 ± 9,5]	61,1 (30,8 – 83,4) [60,4 ± 9,5]
IBW2 (kg)*	59,9 (41,9 – 88,0) [59,9 ± 6,5]	59,9 (40,7 – 79,4) [60,8 ± 6,9]
FBW (kg)*	15,1 (3,6 – 49,7) [16,5 ± 6,9]	15,4 (5,7 – 42,5) [17,1 ± 6,7]
FBW2 (kg)*	18,7 (3,5 – 48,6) [19,6 ± 7,2]	19,2 (6,1 – 43,4) [20,2 ± 7,3]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.55. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{PB} (mg/kg)*	150 (50 – 315) [135,7 ± 37,8]	100 (50 – 300) [132,4 ± 47,3]
PB _{conc} (mg/L)*	23,2 (8,2 – 48,0) [24,0 ± 6,2]	21,7 (6,5 – 48,6) [21,7 ± 5,9]
RPO, n (%)	RPO ₁ = 1 (0,2), RPO ₂ = 6 (0,9), RPO ₃ = 670 (98,9)	RPO ₁ = 0 (0), RPO ₂ = 4 (2,2), RPO ₃ = 174 (97,8)
FFS, n (%)	FFS ₀ = 37 (5,5), FFS ₂ = 640 (94,5)	FFS ₀ = 41 (23,0), FFS ₂ = 137 (77,0)
Comedicación		
Total, n (%)	437 (64,6)	117 (65,7)
CBZ, n (%)	84 (12,4)	30 (16,8)
D _{CBZ} (mg/kg)*	800 (300 – 1800) [900,0 ± 310,8]	800 (400 – 1600) [923,0 ± 343,1]
PHT, n (%)	196 (29,0)	38 (21,4)
D _{PHT} (mg/kg)*	300 (100 – 600) [317,0 ± 64,8]	300 (100 – 500) [325,0 ± 76,9]
VPA, n (%)	22 (3,2)	23 (12,9)
D _{VPA} (mg/kg)*	1500 (1000 – 3000) [1602,0 ± 492,0]	1500 (1000 – 3000) [1678,0 ± 479,3]
LTG, n (%)	4 (0,6)	7 (3,9)
OXC, n (%)	3 (0,4)	2 (1,1)
OMC, n (%)	177 (26,1)	58 (32,6)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =664 (98,1) – TNL ₁ =13 (1,9)	TNL ₀ =0 (0) – TNL ₁ =178 (100)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. n= número.

RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.2.1.3.1.1. Modelo estructural

La tabla 4.56 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (47). Se decidió fijar el V/F a 0,61 L/kg, valor bibliográfico, porque el modelo popPK para PB en pacientes con edad igual o superior a 15 años estimaba valores casi 8 veces superior al valor esperado, además con un error de estimación superior al 100 %. La comparación entre los modelos con el V/F estimado y fijado a valor bibliográfico se recoge en la tabla 4.8.

Tabla 4.56. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado**	V/F fijado**
OFV	2770,1	2784,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,237 (----)	0,226 (1,6)
V/F (L/kg)	4,77 (----)	0,61 (FIX) ***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]		
η_{CL} (%)	23,9 (----) [8]	23,0 (10,2) [8]
η_V (%)	0,3 (----) [100]	31,0 (17,2) [88]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]		
ε (%)	12,9 (----) [20]	13,0 (12,7) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



4.2.1.3.1.2. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 31,0 % con un error de estimación del 17,2 % y un *shrinkage* del 88 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores habitualmente observados: 20,0 % (modelo 1), 25,0 % (modelo 2) y 30,0 % (modelo 3). No observándose diferencias significativas entre las VII fijadas al 20,0 % y al 25,0 % y dados los problemas al fijarla al 30,0 % (tabla 4.57), finalmente se optó por mantener la VII del V/F en un 25,0 %.

Tabla 4.57. Modelos PopPK de CBZ con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1*	Modelo 2*	Modelo 3**
OFV	2784,6	2784,5	2784,5
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,226 (1,6)	0,226 (1,6)	0,226 (1,6)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	23,0 (10,2) [8]	23,0 (10,2) [8]	23,0 (10,2) [8]
η_V (%)	20,0 (FIX)	25,0 (FIX)	30,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	13,0 (12,6) [20]	13,0 (12,6) [20]	13,0 (12,7) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de PB fue de tipo exponencial (tablas 4.58 y 4.59).



Tabla 4.58. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	2784,6	2784,5	2768,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,226 (1,6)	0,226 (1,6)	0,221 (1,5)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	23,0 (11,2) [8]^a	23,0 (10,2) [8]	23,9 (9,9) [7]
η_V (%)	25,0 (FIX) ^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	13,0 (12,6) [20]	13,0 (12,6) [20]	12,8 (12,2) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47). ^a ω^2_{CL} = 0,0027 mg/L. ^b ω^2_V = 0,023 mg/L.

Tabla 4.59. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	2813,5	2768,8	2768,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,221 (1,6)	0,221 (1,5)	0,221 (----)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	24,2 (10,3) [8]	23,9 (9,8) [7]	24,0 (----) [7]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	9,76 mg/L (14,8) [20]	12,8 (12,2) [20]	12,8 (----) [20]
ε_2 (mg/L)			0,001 (----) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.60.

Tabla 4.60. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*	Modelo 3 (FFS)*
OFV	2763,3	2762,5	2768,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,221 (1,5)	0,221 (1,5)	0,221 (----)
V/F (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	21,4 (16,0) [17]	12,4 (245,5) [52]	24,0 (----) [7]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{COV} (%)	11,1 (47,2) [57]	20,6 (89,4) [94]	0,1 (----) [100]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ϵ (%)	12,5 (12,5) [20]	12,6 (12,2) [20]	12,8 (----) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

4.2.1.3.1.3. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.21 y 4.22) se decidió probar las siguientes: TBW, HGT, BMI, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, D_{PB}, SEX, CBZ, PHT, VPA y RPO.



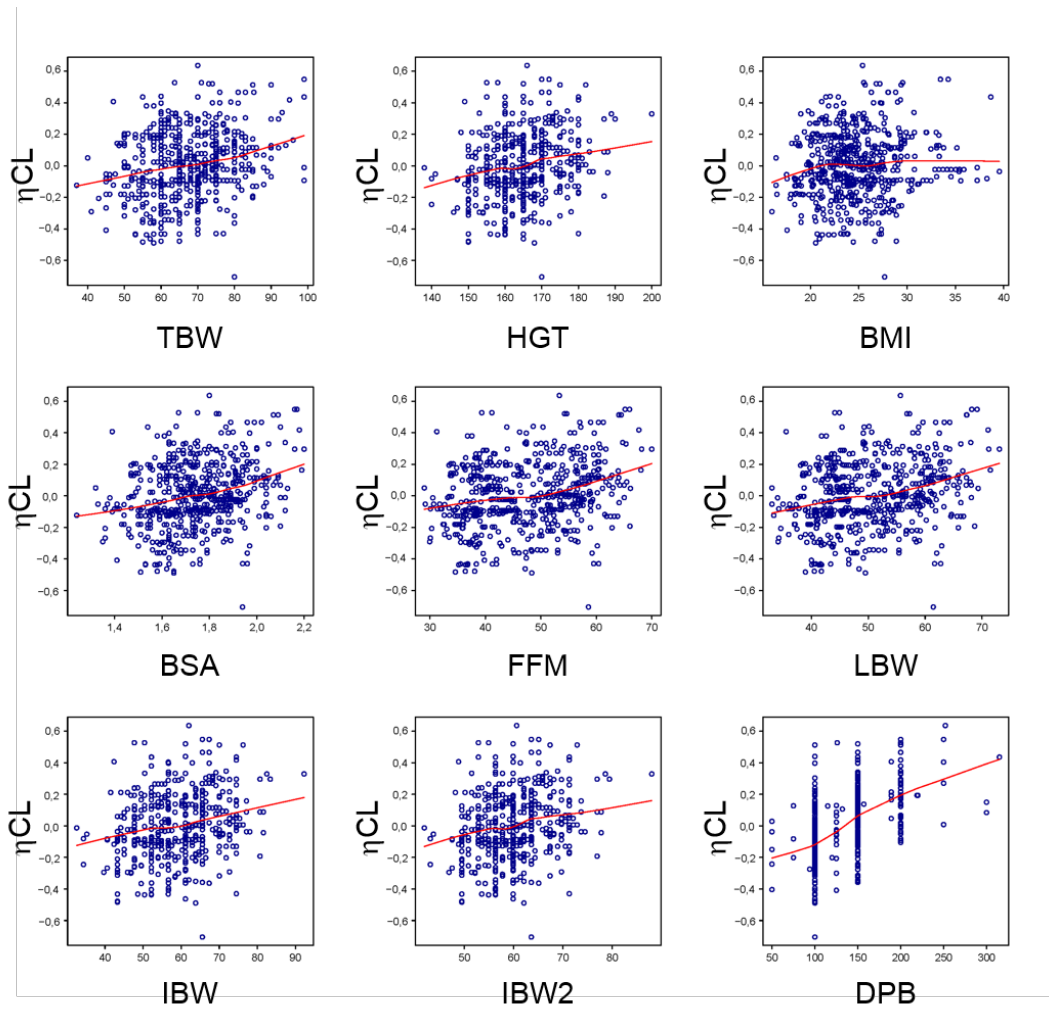


Figura 4.21. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (ηCL) frente a las covariables continuas: peso total (TBW), altura (HGT), índice de masa corporal (BMI), superficie corporal (BSA), peso magro (FFM), peso magro (LBW), peso ideal (IBW), peso ideal (IBW2), dosis de fenobarbital (D_{PB}).



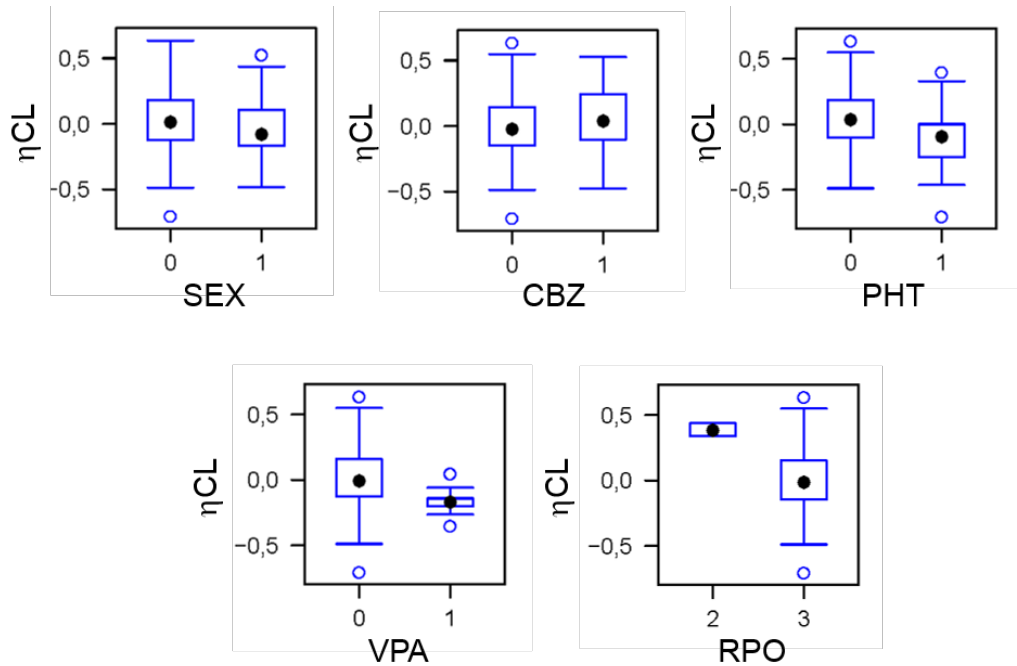


Figura 4.22. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: sexo (SEX), carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), ácido valproico (VPA) y régimen posológico (RPO).

Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables AGE, TBW, BSA, LBW, IBW2, FBW, D_{PB} , PHT, VPA, OXC, RPO, FFS y DEP (figura 4.23) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.



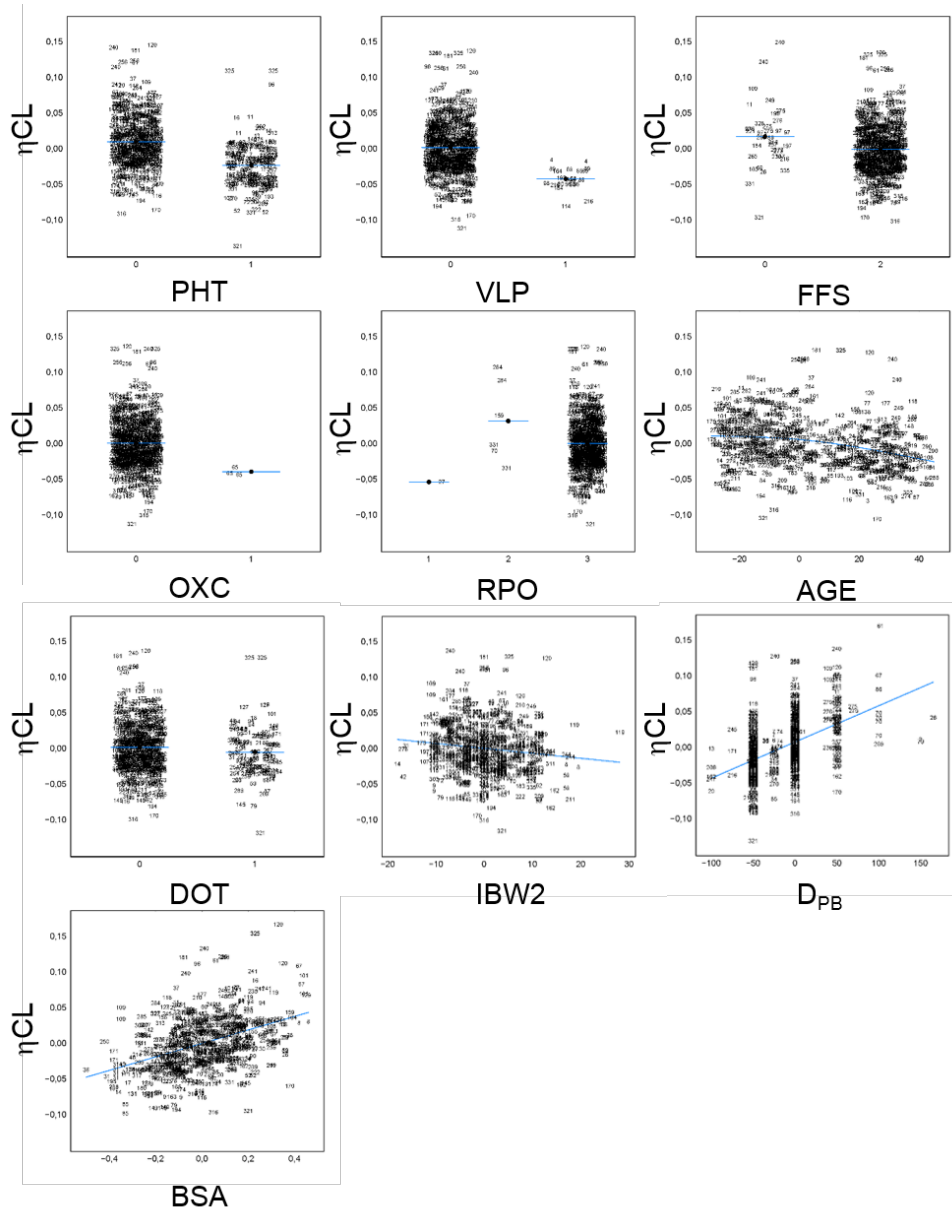


Figura 4.23. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables observadas mediante análisis por GAM.

El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM (inclusión paso a paso), como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.61.



Tabla 4.61. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		2768,8			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
AGE	alométrica/Mediana	2762,2	- 6,6	<0,05	NO
TBW	alométrica/Mediana	2754,6	- 14,1	<0,05	NO
HGT	alométrica/Mediana	2761,1	- 7,7	<0,05	NO
BSA	lineal/Mediana	2752,4	- 16,4	<0,05	SI
FFM	alométrica/Mediana	2752,6	- 16,2	<0,05	NO
LBW	alométrica/Mediana	2752,5	- 16,3	<0,05	NO
IBW	alométrica/Mediana	2760,2	- 8,6	<0,05	NO
IBW2	alométrica/Mediana	----	----	----	NO
BMI	alométrica/Mediana	2764,9	- 3,8	NS	NO
FBW	alométrica/Mediana	2765,7	- 3,1	NS	NO
FBW2	alométrica/Mediana	----	----	----	NO
D _{PB}	alométrica	2764,2	11,7	NS	NO
Covariables categóricas					
SEX	potencial	2751,4	- 1,0	NS	NO
CBZ	potencial	2749,8	- 2,6	NS	NO
PHT	potencial	2715,1	- 37,3	<0,05	SI
VPA	potencial	2703,2	- 11,8	<0,05	SI
OXC	potencial	2701,4	- 1,8	NS	NO
FFS	potencial	2701,0	- 2,1	NS	NO
RPO	potencial	2682,7	- 20,4	<0,05	NO*
TNL	potencial	2703,2	- 4,6	<0,05	NO*
Modelo Completo		2703,2			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		2732,1	28,8	<0,01	SI
PHT		2715,1	11,8	<0,01	SI
VPA		2745,9	42,7	<0,01	SI
Modelo final		2703,2	- 65,6		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.



4.2.1.4. Modelo final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación se presentó en dos datos procedentes de dos pacientes, cuya eliminación supuso una reducción de 25,7 puntos en la OFV. La tabla 4.62 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.62. Modelo PopPK final de PB ≥ 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coeficiente	0,231	1,6	----
$\theta_{CL, BSA}$	Lineal/mediana	0,083	18,7	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	0,828	3,2	----
$\theta_{CL, VPA}$	Potencial	0,763	3,6	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,61	----	----
θ_{K_a} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	3,0	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	20,4	11,4	9
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	25,0	----	----
ε (%)	VRes	12,6	12,9	19

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $0,231 + (0,083 \times (BSA - 1,7)) \times (0,828^{PHT}) \times (0,763^{VPA})$.

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedicación con VPA sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{K_a} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** K_a fijado al valor disponible en bibliografía (109).

4.2.1.5. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.24.



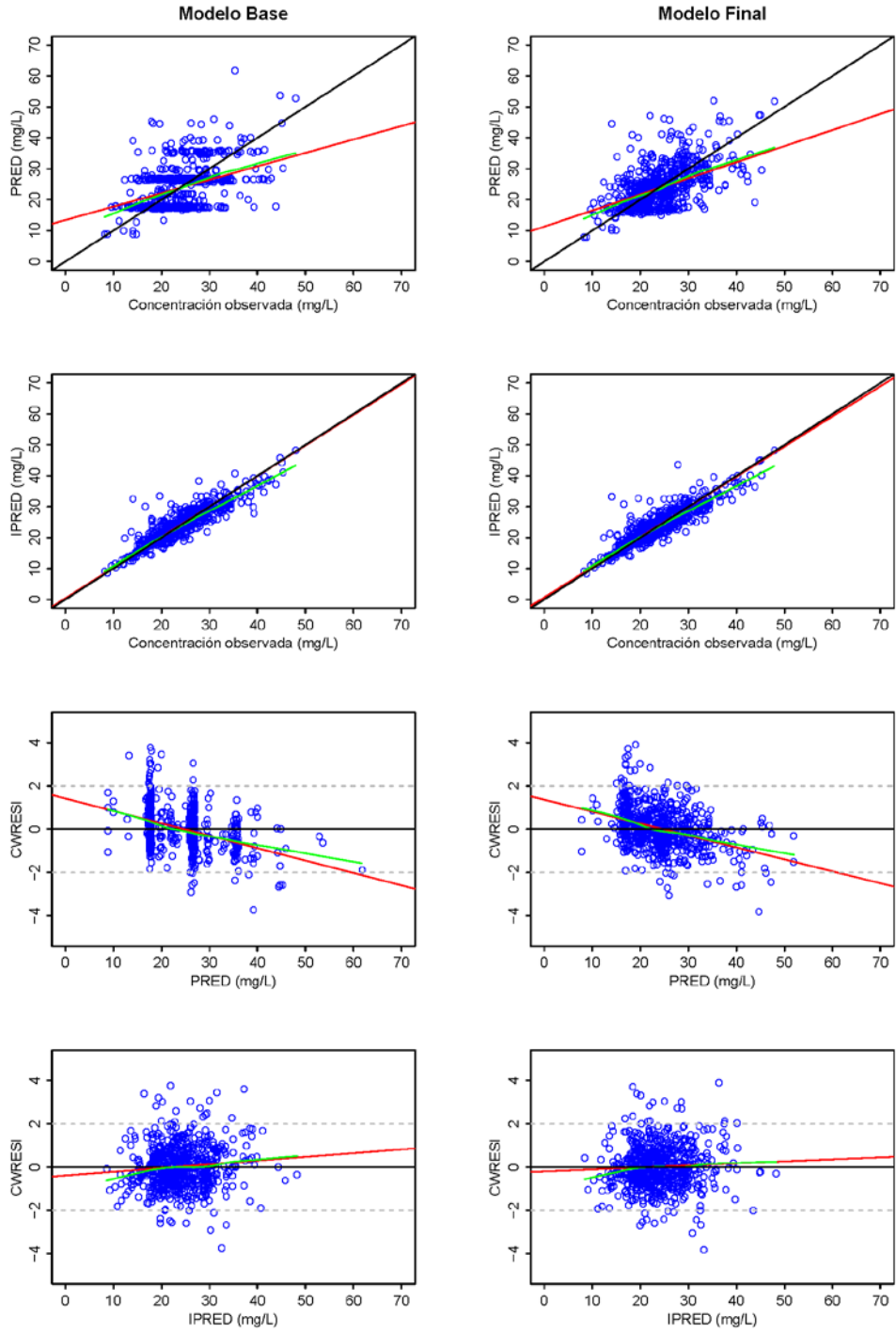


Figura 4.24. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.63 y en la figura 4.25.

Tabla 4.63. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,231	1,6	0,232	0,224 – 0,239	0,4
$\theta_{CL, BSA}$	0,083	18,7	0,082	0,052 – 0,112	0,0
$\theta_{CL, PHT}$	0,828	3,2	0,829	0,779 – 0,884	0,0
$\theta_{CL, VPA}$	0,763	3,6	0,763	0,709 – 0,825	0,0
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	20,4	11,4	20,3	17,9 – 22,6	-0,5
Variabilidad residual					
ε (%)	12,6	12,9	12,6	11,0 – 14,3	0,0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



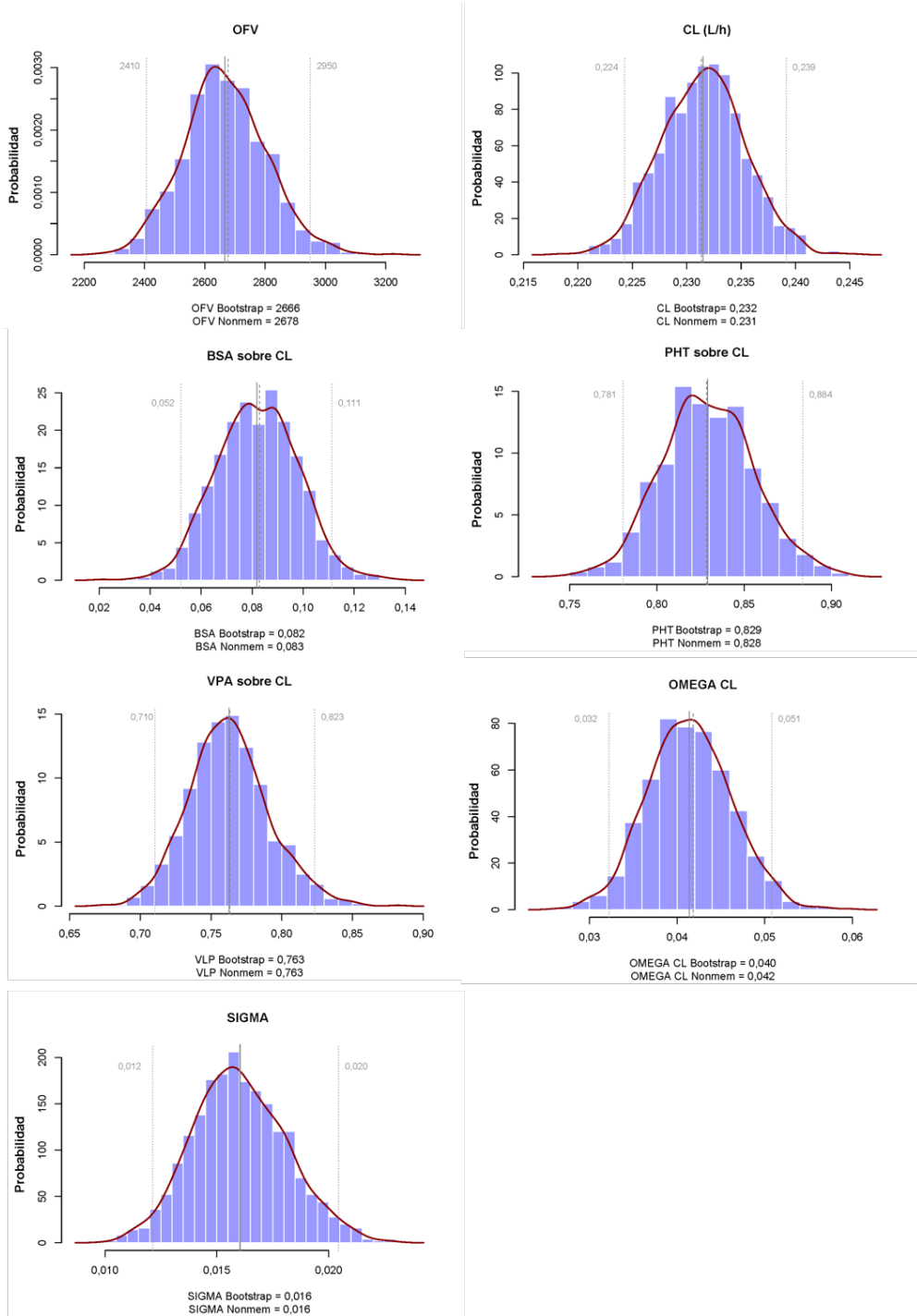


Figura 4.25. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

La tabla 4.64 recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.64. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos validación*
Pacientes	288	107
Observaciones	675	178
OFV	2677,6	736,0
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,231 (1,6)	0,243 (2,7)
$\theta_{CL, BSA}$	0,083 (18,7)	0,200 (13,7)
$\theta_{CL, PHT}$	0,828 (3,2)	0,835 (5,8)
$\theta_{CL, VPA}$	0,763 (3,6)	0,652 (4,4)
θ_V (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	20,4 (11,4) [9]	18,1 (36,2) [17]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	12,6 (12,9) [19]	15,8 (31,6) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedicación con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

En tabla 4.65 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.



Tabla 4.65. Desarrollo del modelo con el método SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		809,2			
Proceso de Inclusión - Forward inclusión					Completo
Covariables continuas					
BSA	lineal/mediana	781,7	- 27,5	<0,05	SI
Covariables categóricas					
PHT	potencial	775,6	- 6,1	<0,05	SI
VPA	potencial	736,0	- 39,6	<0,05	SI
Modelo Completo		736,0			
Proceso de exclusión - Backward elimination					Final
BSA		778,9	42,9	<0,01	SI
PHT		749,6	13,6	<0,01	SI
VPA		775,6	39,6	<0,01	SI
Modelo final		736,0	- 73,2		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.66 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.66. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	2,50	2,19	10,04
MAPE (%)	19,98	8,31	23,14
RMSE (%)	2,58	1,09	2,46

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.



La tabla 4.67 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.67. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos conjunta*
Pacientes	288	395
Observaciones	675	853
OFV	2677,6	3439,2
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,231 (1,6)	0,236 (1,4)
$\theta_{CL, BSA}$	0,083 (18,7)	0,115 (11,8)
$\theta_{CL, PHT}$	0,828 (3,2)	0,822 (2,8)
$\theta_{CL, VPA}$	0,763 (3,6)	0,711 (2,9)
θ_V (L/kg)	0,61 (FIX)***	0,61 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	20,4 (11,4) [9]	20,6 (10,8) [10]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	12,6 (12,9) [19]	13,2 (12,1) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

En tabla 4.68 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.



Tabla 4.68. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		3571,1			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
BSA	lineal/mediana	3531,7	- 39,4	<0,05	SI
Covariables categóricas					
PHT	potencial	3485,3	- 46,4	<0,05	SI
VPA	potencial	3439,2	- 46,2	<0,05	SI
Modelo Completo		3439,2			
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		3504,9	65,8	<0,01	SI
PHT		3501,7	62,5	<0,01	SI
VPA		3485,3	46,2	<0,01	SI
Modelo final		3439,2	- 131,9		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.69 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.69. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	-0,75	1,01	5,53
MAPE (%)	17,30	8,03	20,29
RMSE (%)	2,31	1,04	2,43

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.

En la tabla 4.70 y en la figura 4.26 se recoge el resultado del *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.



Tabla 4.70. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,236	1,4	0,236	0,229 – 0,242	0,0
$\theta_{CL, BSA}$	0,115	11,8	0,115	0,090 – 0,143	0,0
$\theta_{CL, PHT}$	0,822	2,8	0,823	0,779 – 0,874	0,1
$\theta_{CL, VPA}$	0,711	2,9	0,712	0,670 – 0,753	0,1
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	20,6	10,2	20,5	18,4 – 22,5	-0,5
Variabilidad residual					
ε (%)	13,2	12,1	13,2	11,7 – 14,8	0,0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedición con VPA sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



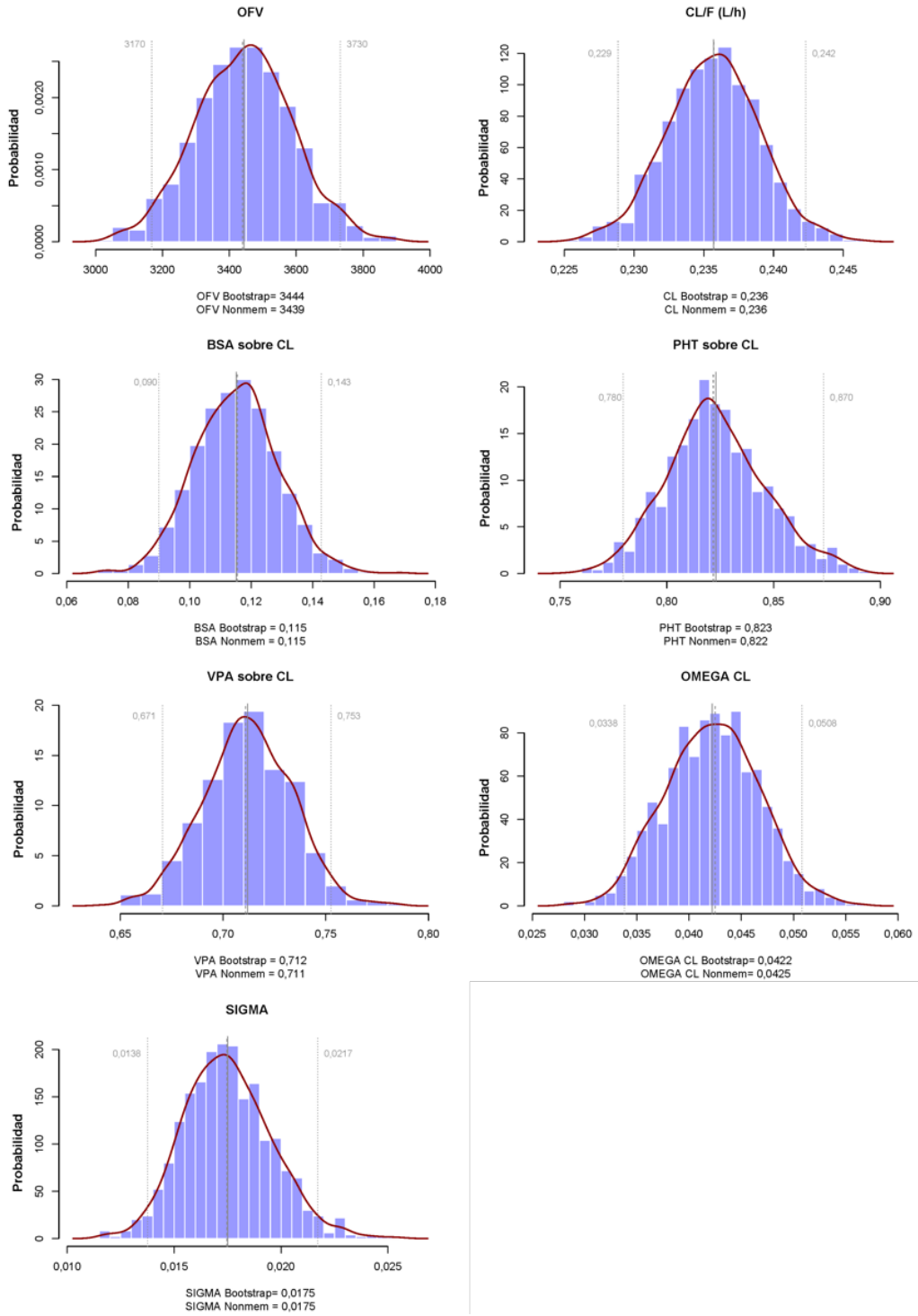


Figura 4.26. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Finalmente, se consideró como modelo final el modelo estimado con la base de datos conjunta. El modelo se recoge en la tabla 4.71.

Tabla 4.71. Modelo PopPK final de PB.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	0,236	1,4	----
$\theta_{CL, BSA}$	Alométrica/mediana	0,115	11,8	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	0,822	2,8	----
$\theta_{CL, VPA}$	Potencial	0,711	2,9	----
Θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,61	----	----
Θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	3,0	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	20,6	10,2	10
η_V (%)	VII _{V/F} fija	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	13,2	12,1	20

Ecuación que describe el modelo Final:

$$CL/F \text{ (L/h)} = 0,236 + (0,115 \times (BSA - 1,7)) \times (0,822^{PHT}) \times (0,711^{VPA})$$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, VPA}$ = valor de la influencia de la comedicación con VPA sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (109).



4.3. Ácido Valproico

4.3.1. Construcción del modelo paso a paso

4.3.1.1. Modelo estructural

La tabla 4.72 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (110). Se decidió fijar V/F al valor bibliográfico de 0,24 L/kg, dado que el modelo estructural estimaba un valor muy superior (V/F= 1,65 L/kg) al esperado en esta población, además sin determinar errores de estimación.

Tabla 4.72. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado**
OFV	10 283,9	10 483,0
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,485 (----)	0,459 (2,1)
V/F (L/kg)	1,65 (----)	0,24 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	51,3 (----) [6]	51,0 (6) [9]
η_V (%)	0,5 (----) [100]	84,0 (31,7) [65]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	23,0 (----) [22]	22,9 (7,7) [24]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (110).



4.3.1.2. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 84,0 % con un error de estimación del 31,7 % y un *shrinkage* del 65 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores. Sin embargo, todos los modelos presentaron problemas. La tabla 4.73 muestra algunos de los modelos probados con la VII sobre el V/F fijada en: 10,0 % (modelo 1), 25,0 % (modelo), 50,0 % (modelo 3). Se optó por mantener la VII del V/F en un 25,0% para probar diferentes modelos estadísticos.

Tabla 4.73. Modelos PopPK de VPA con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1**	Modelo 2**	Modelo 3**
OFV	10 538,0	10 524,6	10 498,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,451 (2,1)	0,452 (2,1)	0,454 (2,1)
V/F (L/kg)	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	50,9 (5,9) [6]	50,9 (5,9) [6]	50,8 (5,9) [6]
η_V (%)	10,0 (FIX)	25,0 (FIX)	50,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	24,8 (6,6) [22]	24,4 (6,7) [22]	23,6 (7) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (110).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de VPA fue de tipo exponencial (tablas 4.74 y 4.75).



Tabla 4.74. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Proporcional**	Modelo Exponencial*
OFV	10 639,7	10 625,5	10 524,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,486 (2,4)	0,486 (2,3)	0,452 (2,1)
V/F (L/kg)	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	20,9 (10,3) [10]^a	42,5 (6,8) [11]	50,9 (5,9) [6]
η_V (%)	25,0 (FIX) ^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	26,8 (6,7) [21]	26,3 (6,9) [22]	24,4 (6,7) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (110). ^a ω^2_{CL} = 0,0103 mg/L. ^b ω^2_V = 0,013 mg/L.

Tabla 4.75. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Exponencial**	Modelo Combinado**
OFV	10 445,3	10 524,6	10 445,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,467 (2,1)	0,452 (2,1)	0,467 (----)
V/F (L/kg)	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	46,7 (6,8) [9]	50,9 (5,9) [6]	46,7 (----) [9]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	335,0 mg/L (7,9) [24]	24,4 (6,7) [22]	0,3 (----) [24]
ε_2 (mg/L)			335,0 (----) [24]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (110).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.76.

Tabla 4.76. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)**	Modelo 2 (RPO)**	Modelo 3 (FFS)**
OFV	10 524,4	10 479,5	10 491,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,452 (2,1)	0,452 (2,1)	0,452 (2,1)
V/F (L/kg)	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***	0,24 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	48,3 (25,4) [10]	47,0 (8,2) [13]	47,9 (8,7) [11]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{COV} (%)	16,1 (221,7) [71]	20,8 (27,4) [99]	18,3 (44,3) [90]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	24,2 (6,9) [22]	22,8 (7,6) [24]	23,0 (7,0) [25]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (110).



4.3.1.3. Modelo de covariables

La inspección visual de las gráficas de VII frente al parámetro CL/F puso en evidencia la relación de la edad y el aclaramiento (figura 4.27). De acuerdo con la tendencia observada, se planteó desarrollar dos modelos popPK de VPA en función de la edad de los pacientes: i) menores de 15 años; ii) mayores de 15 años. En una primera fase se intentó diferenciar los grupos de edad mediante dos ecuaciones. Sin embargo, este modelo presentó un *shrinkage* alrededor del 40 % en la VII del CL/F para ambos grupos de edad. Por tanto, se optó por desarrollar finalmente dos modelos independientes.

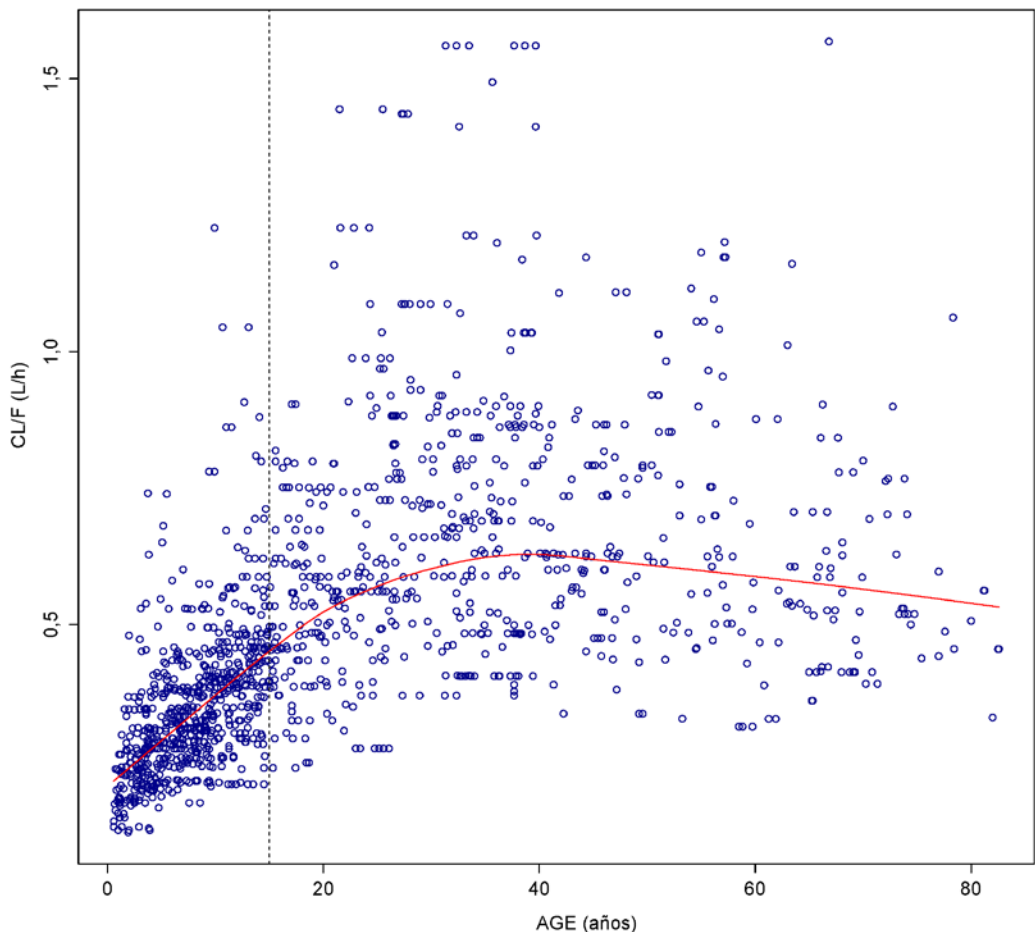


Figura 4.27. Representación gráfica del aclaramiento plasmático (CL/F) de ácido valproico frente a la edad (AGE) con cortes a los 15 años.



4.3.1.3.1. Modelo PopPK de VPA para pacientes menores de 15 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 644 muestras procedentes de 347 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 122 muestras procedentes de 56 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.77 y 4.78, respectivamente.

Tabla 4.77. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	644	122
Pacientes	347	56
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	196 (56,5)	36 (64,3)
Mujer	151 (43,5)	20 (35,7)
AGE (años)*	7,8 (0,58 – 14,92) [7,8 ± 3,9]	4,48 (0,11 – 14,50) [6,4 ± 4,5]
Antropométricas		
TBW (kg)*	26,0 (6,5 – 94,0) [29,5 ± 14,7]	16,5 (7,6 – 72,8) [24,2 ± 16,3]
HGT (cm)*	125,5 (62,0 – 178,0) [123,9 ± 24,5]	105,0 (70,0 – 167,0) [111,9 ± 28,2]
BMI (kg/m ²)*	17,4 (11,8 – 32,5) [17,9 ± 3,1]	16,3 (12,4 – 28,8) [17,4 ± 3,4]
BSA(m ²)*	0,9 (0,4 – 2,1) [1,0 ± 0,3]	0,7 (0,4 – 1,8) [0,9 ± 0,4]
FFM (kg)*	21,7 (5,0 – 63,6) [23,2 ± 10,6]	14,7 (5,6 – 53,0) [19,6 ± 12,4]
LBW (kg)*	22,5 (5,7 – 66,7) [24,6 ± 11,1]	14,8 (6,4 – 55,4) [20,5 ± 12,9]
IBW (kg)*	23,7 (-35,1 – 71,8) [22,5 ± 21,9]	7,7 (-27,9 – 62,9) [12,2 ± 25,5]
IBW2 (kg)*	34,7 (8,5 – 69,7) [35,1 ± 13,3]	24,3 (10,8 – 61,4) [29,3 ± 14,8]
FBW (kg)*	3,2 (0,4 – 28,1) [4,9 ± 4,3]	2,2 (0,6 – 17,9) [3,7 ± 3,7]
FBW2 (kg)*	4,2 (0,2 – 31,8) [6,3 ± 5,6]	2,8 (0,1 – 20,5) [4,6 ± 4,5]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.78. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{VPA} (mg/día)*	700 (150 – 1800) [726,4 ± 272,6]	775 (225 – 2400) [829,3 ± 469,2]
VPA _{conc} (mg/L)*	72,2 (5,9 – 157,0) [72,9 ± 17,6]	68,0 (30,1 – 132,2) [68,6 ± 18,3]
RPO, n (%)	RPO ₁ =241 (36,3), RPO ₂ =418 (63,0), RPO ₃ =5 (0,7)	RPO ₁ =62 (50,8), RPO ₂ =58 (47,5), RPO ₃ =2 (1,7)
Comedicación		
Total, n (%)	203 (30,6)	56 (45,9)
CBZ, n (%)	16 (2,4)	0 (0,0)
D _{CBZ} (mg/día)*	575,5 (300 – 1200) [591,0 ± 302,3]	----
PHT, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
D _{PHT} (mg/día)*	1100 (1 dato)	----
PB, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
D _{PB} (mg/día)*	100 (1 dato)	----
ESM, n (%)	6 (0,9)	1 (0,8)
TGB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
LTG, n (%)	58 (8,7)	15 (12,3)
TPM, n (%)	24 (3,6)	4 (3,3)
CLB, n (%)	6 (0,9)	3 (2,5)
FBM, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
PRM, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
OMC, n (%)	100 (15,1)	40 (32,8)
Análítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =663 (95,3), TNL ₁ =31 (4,7)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =122 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.3.1.4. Modelo estructural

La tabla 4.79 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (47). Se probaron distintos valores de V/F dentro del rango bibliográfico, no obstante, únicamente el valor de 0,30 L/kg no presentó el problema de que la media de la distribución de la η_V fuese significativamente diferente de cero.

Tabla 4.79. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado*
OFV	5075,1	5421,7
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,344 (----)	0,323 (2,2)
V/F (L/kg)	0,758 (----)	0,3 (FIX) ***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	38,1 (----) [10]	37,0 (10,3) [11]
η_V (%)	0,5 (----) [100]	63,6 (36,6) [68]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	24,2 (----) [21]	23,8 (9,1) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

4.3.1.5. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 63,6 % con un error de estimación del 36,6 % y un *shrinkage* del 68 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores. Sin embargo, todos los modelos con este parámetro fijado a un valor inferior a 60,0 % presentaron problemas. La tabla 4.73 muestra algunos de los modelos probados con la VII sobre el V/F fijada en: 20,0 % (modelo 1), 40,0



% (modelo) y 60,0 % (modelo 3) (tabla 4.80). Dado a la incapacidad de poder fijar la VII del V/F a un valor inferior al estimado, se decidió mantener la estimación del parámetro y probar diferentes modelos estadísticos.

Tabla 4.80. Modelos PopPK de CBZ con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1**	Modelo 2**	Modelo 3*
OFV	5126,1	5123,1	5121,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,326 (2,2)	0,327 (2,2)	0,328 (2,2)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	35,6 (11,2) [11]	35,8 (10,3) [11]	36,5 (10,8) [12]
η_V (%)	20,0 (FIX)	40,0 (FIX)	60,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	25,4 (8,6) [21]	24,9 (8,4) [21]	24,1 (8,8) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética de VPA en la población con edad inferior a 15 años fue de tipo proporcional para la VII y de tipo exponencial para la VRes (tablas 4.81 y 4.82).



Tabla 4.81. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	5114,3	5120,6	5121,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,337 (2,1)	0,335 (2,1)	0,328 (2,2)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	29,8 (10,6) [15] ^a	29,9 (9,0) [16]	36,6 (10,7) [12]
η_V (%)	703 (9,8) [83] ^b	36,7 (20,1) [76]	62,9 (39,1) [69]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	26,4 (8,3) [20]	26,2 (8,3) [21]	24,0 (9,5) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ^a ω^2_{CL} = 0,0101 mg/L. ^b ω^2_V = 0,0699 mg/L.

Tabla 4.82. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado**
OFV	5072,1	5120,7	5067,9
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,359 (----)	0,335 (2,1)	0,357 (2,2)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	26,8 (----) [18]	29,9 (9,0) [16]	26,4 (9,0) [20]
η_V (%)	28,0 (----) [83]	36,7 (20,1) [76]	41,8 (13,8) [76]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε_1	431,0 (----) [21]	26,2 (8,3) [21]	7,5 (134,4) [21]
ε_2 (mg/L)			393,0 (11,4) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.83.

Tabla 4.83. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)**	Modelo 3 (FFS)**
OFV	5118,8	5087,5	5115,2
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,336 (2,1)	0,337 (2,1)	0,336 (2,1)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	22,4 (69,8) [37]	17,2 (78,0) [51]	27,4 (18,2) [23]
η_V (%)	36,7 (19,5) [76]	37,5,0 (15,8) [75]	36,1 (21,6) [76]
η_{cov} (%)	20,0 (87,1) [45]	25,7 (33,1) [49]	12,6 (68,1) [94]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ϵ (%)	26,0 (8,3) [21]	24,1 (9,2) [24]	25,5 (9,0) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47)

4.3.1.6. Modelo de covariables

La inspección visual de las gráficas de VII frente al parámetro CL/F puso en evidencia la relación de la edad y el aclaramiento (figura 4.28). De acuerdo con la tendencia observada, se planteó desarrollar un modelo popPK de VPA planteando dos ecuaciones para el CL/F, en función de la edad de los pacientes: i) menores de 5 años; ii) mayores de 5 años. Sin embargo, este modelo presentó un *shrinkage* elevado en la VII del CL/F para ambos grupos de edad, 53% para menores de 5 años y 35 % para mayores de 5 años. Por tanto, se optó por desarrollar dos modelos independientes, uno para cada grupo de edad.



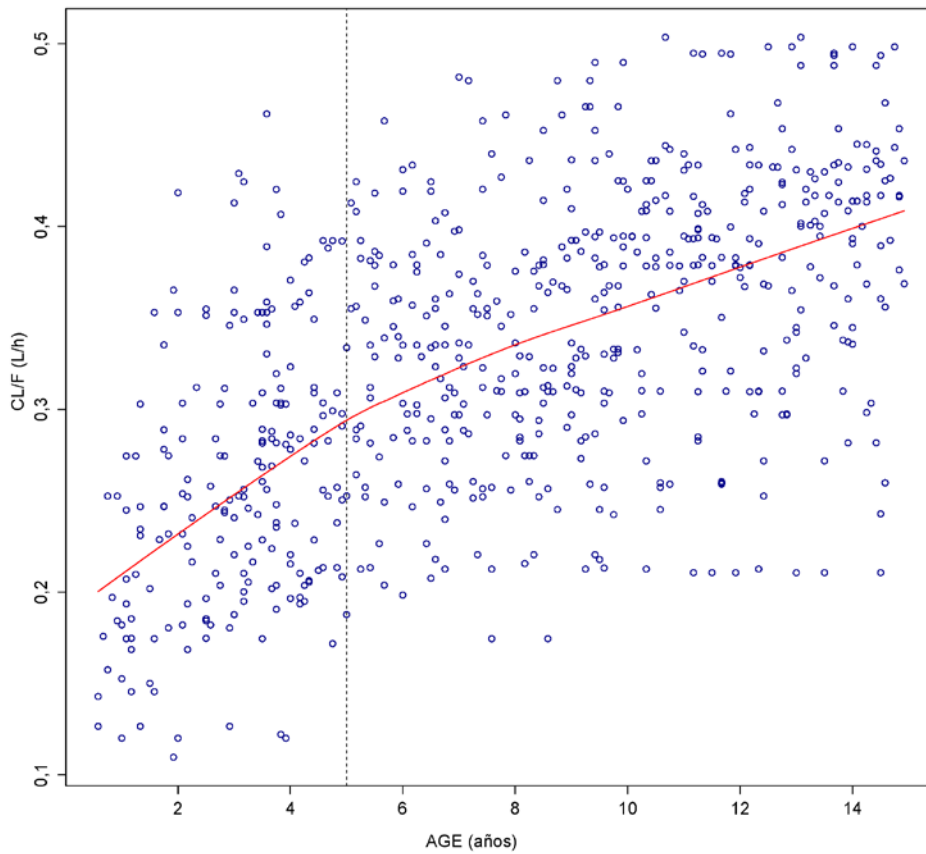


Figura 4.28. Representación gráfica del aclaramiento plasmático (CL/F) de ácido valproico frente a la edad (AGE) con cortes a los 5 años.



4.3.1.6.1. Modelo PopPK de VPA para pacientes iguales y menores de 5 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 196 muestras procedentes de 130 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 66 muestras procedentes de 25 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.84 y 4.85, respectivamente.

Tabla 4.84. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	196	66
Pacientes	130	25
<i>Demográficas</i>		
SEX, pacientes (%)		
Varón	74 (56,9)	15 (60,0)
Mujer	56 (43,1)	10 (40,0)
AGE (años)*	3,3 (0,58 – 5,00) [3,1 ± 1,2]	2,7 (0,11 – 5,00) [2,7 ± 1,3]
<i>Antropométricas</i>		
TBW (kg)*	15,0 (6,5 – 24,0) [14,7 ± 3,5]	13,0 (7,6 – 25,0) [13,2 ± 3,3]
HGT (cm)*	96,0 (62,0 – 115,0) [94,3 ± 11,3]	90,5 (70,0 – 116,0) [89,9 ± 11,1]
BMI (kg/m ²)*	16,3 (11,8 – 20,3) [16,3 ± 1,7]	15,8 (12,4 – 20,3) [16,2 ± 1,8]
BSA(m ²)*	0,6 (0,4 – 0,9) [0,6 ± 0,1]	0,6 (0,4 – 0,9) [0,6 ± 0,1]
FFM (kg)*	12,0 (5,0 – 20,5) [12,2 ± 3,2]	10,3 (5,6 – 21,6) [11,0 ± 3,2]
LBW (kg)*	12,8 (5,7 – 20,7) [12,8 ± 3,1]	11,2 (6,4 – 21,9) [11,5 ± 3,0]
IBW (kg)*	-1,7 (-35,1 – 16,6) [-3,7 ± 10,4]	- 8,4 (-27,9 – 17,5) [-7,6 ± 10,3]
IBW2 (kg)*	20,3 (8,5 – 29,1) [19,8 ± 4,6]	18,0 (10,8 – 29,6) [18,0 ± 4,5]
FBW (kg)*	1,8 (0,4 – 5,4) [1,9 ± 0,8]	1,6 (0,6 – 3,5) [1,6 ± 0,6]
FBW2 (kg)*	2,1 (0,2 – 7,7) [2,5 ± 1,5]	2,0 (0,1 – 4,7) [2,2 ± 1,2]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.85. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{VPA} (mg/día)*	500 (160 – 1320) [489,0 ± 164,9]	450 (225 – 1200) [549,1 ± 265,8]
VPA _{conc} (mg/L)*	64,4 (10,0 – 131,0) [64,6 ± 14,8]	66,3 (30,5 – 102,7) [66,8 ± 16,7]
RPO, n (%)	RPO ₁ =133 (67,9), RPO ₂ =63 (32,1)	RPO ₁ =44 (66,7), RPO ₂ =20 (30,3), RPO ₃ =2 (0,3)
Comedicación		
Total, n (%)	39 (19,9)	30 (45,4)
CBZ, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
D _{CBZ} (mg/día)*	----	----
PHT, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
D _{PHT} (mg/día)*	----	----
PB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
D _{PB} (mg/día)*	----	----
ESM, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)
TGB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
LTG, n (%)	5 (2,6)	7 (10,6)
TPM, n (%)	1 (0,5)	3 (4,5)
CLB, n (%)	1 (0,5)	2 (3,0)
FBM, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
PRM, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
OMC, n (%)	32 (16,3)	23 (34,8)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =183 (93,4), TNL ₁ =13 (6,6)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =66 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.3.1.7. Modelo estructural

La tabla 4.86 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (47). Se fijó V/F al valor bibliográfico de 0,3 L/kg, dado que la estimación con el modelo estructural duplicó (V/F= 0,6 L/kg) el valor esperado en esta población, además sin determinar errores de estimación.

Tabla 4.86. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado*	V/F fijado*
OFV	1434,4	1443,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,240 (----)	0,231 (3,2)
V/F (L/kg)	0,6 (----)	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	23,5 (----) [26]	21,2 (21,2) [29]
η_V (%)	0,4 (----) [100]	22,6 (119,4) [90]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	27,5 (----) [19]	28,8 (12,0) [17]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

4.3.1.8. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 22,6 % con un error de estimación del 119,4 % y un *shrinkage* del 90 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores habitualmente observados: 20,0 % (modelo 1), 25,0 % (modelo 2) y 30,0 % (modelo 3). No observándose diferencias significativas



entre las VII fijadas al 20,0 %, al 25,0 % y al 30,0 % (tabla 4.87), finalmente se optó por mantener la VII del V/F en un 25,0 %.

Tabla 4.87. Modelos PopPK de CBZ con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1*	Modelo 2*	Modelo 3**
OFV	1443,3	1443,3	1443,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,231 (3,2)	0,232 (3,2)	0,232 (3,2)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	21,2 (21,0) [29]	21,2 (21,0) [29]	21,3 (21,1) [29]
η_V (%)	20,0 (FIX)	25,0 (FIX)	30,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	28,8 (11,8) [17]	28,8 (11,8) [17]	28,7 (12,0) [17]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética de VPA en la población con edad igual o inferior a 5 años fue de tipo proporcional para la VII y del tipo exponencial para la VRes (tablas 4.88 y 4.89).



Tabla 4.88. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial*
OFV	1443,5	1443,3	1447,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,231 (3,2)	0,232 (3,2)	0,230 (3,2)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	21,1 (23,4) [29]^a	21,2 (21,0) [29]	23,8 (28,3) [25]
η_V (%)	25,0 (FIX)^b	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	29,0 (11,8) [16]	28,8 (11,8) [17]	28,2 (14,6) [17]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ^a ω^2_{CL} = 0,00238. ^b ω^2_V =0,0057.

Tabla 4.89. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	1449,3	1449,3	1438,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,251 (3,4)	0,231 (3,2)	0,237 (3,3)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	20,4 (21,2) [35]	21,2 (21,0) [29]	18,1 (35,0) [40]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε_1	421,0 mg/L (14,5) [16]	28,8 (11,9) [17]	23,5 (25,3) [13]
ε_2 (mg/L)			186,0 (45,9) [13]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.90.

Tabla 4.90. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)**	Modelo 3 (FFS)*
OFV	1443,3	1442,6	1443,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,232 (----)	0,233 (3,3)	0,233 (----)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	21,2 (----) [29]	11,2 (360,0) [63]	21,2 (----) [29]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
η_{COV} (%)	0,1 (----) [100]	18,7 (133,6) [48]	0,1 (----) [100]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	28,8 (----) [17]	28,2 (13,0) [18]	28,8 (----) [17]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

4.3.1.8.1.1. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figura 4.29 y 4.30) se decidió probar las siguientes: AGE, TBW, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW, FBW2, D_{VPA} , LTG, RPO, FFS y TNL.



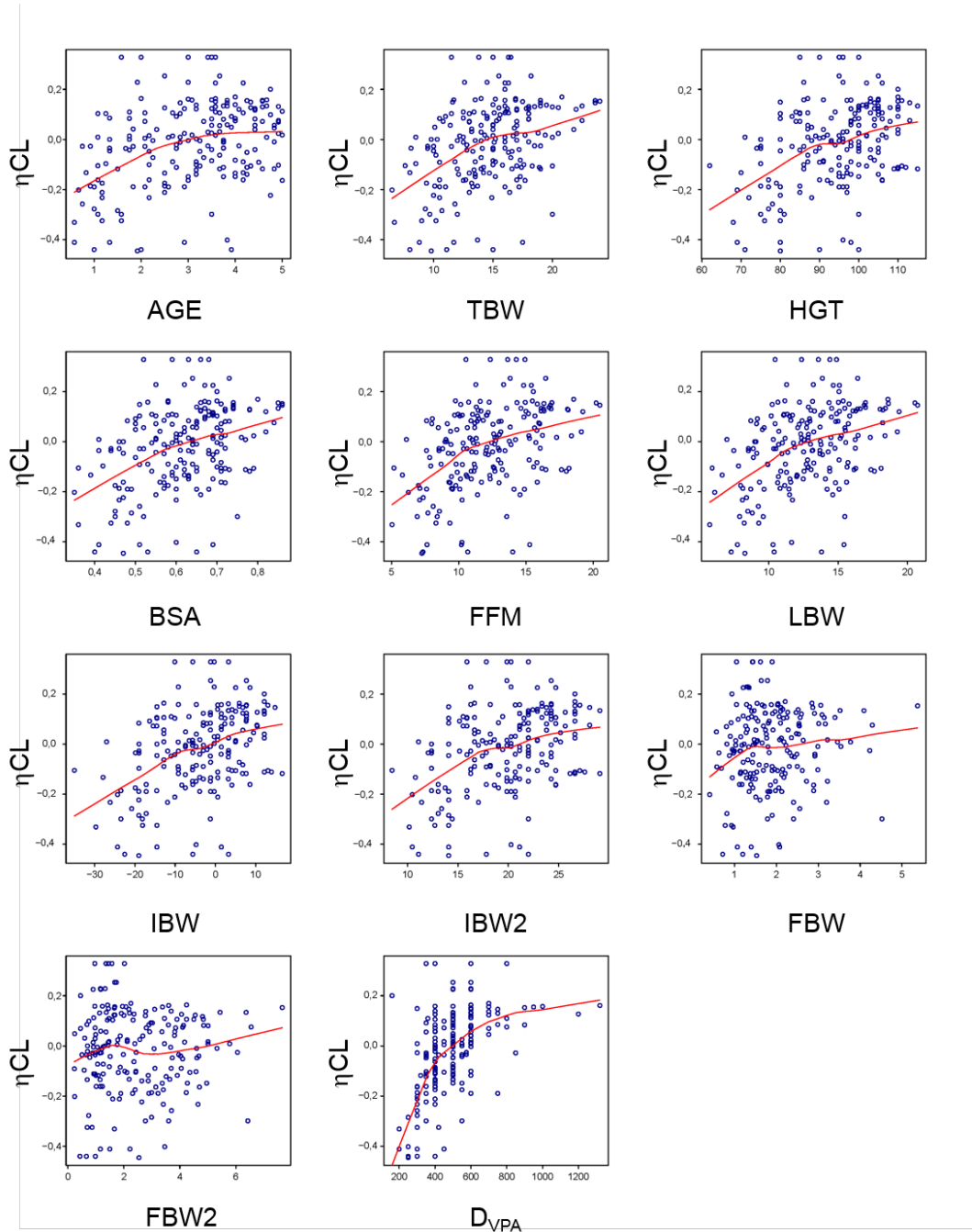


Figura 4.29. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: edad (AGE), peso total (TBW), altura (HGT), superficie corporal (BSA), peso magro (FFM), peso magro (LBW), peso ideal (IBW), peso ideal (IBW2), peso graso (FBW), peso graso (FBW2) dosis de ácido valproico (D_{VPA}).



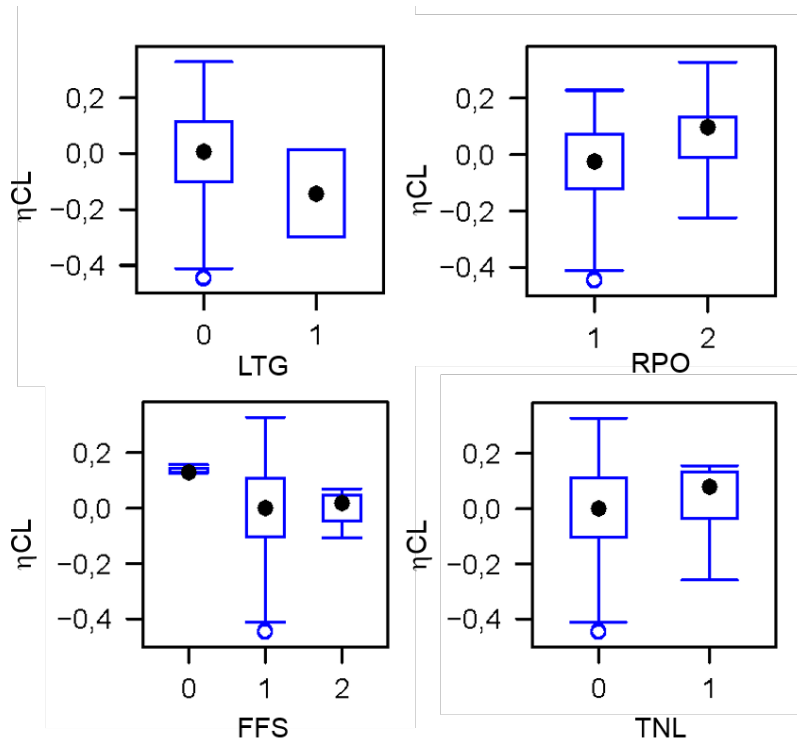


Figura 4.30. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: lamotrigina (LTG), régimen posológico (RPO), fórmula farmacéutica (FFS) y técnica analítica (TNL).

Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables FFM, D_{VPA} , TPM, RPO, TNL (figura 4.31) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.



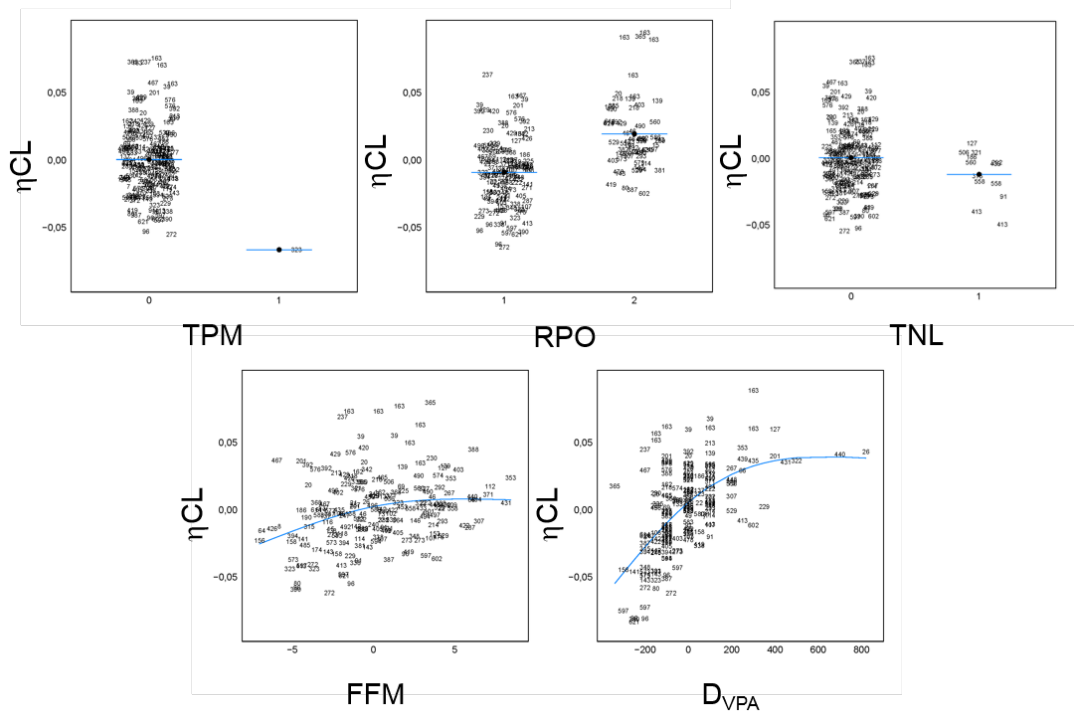


Figura 4.31. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables del resultado del análisis por GAM.

El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM (inclusión paso a paso), como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.91.



Tabla 4.91. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		1443,3			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
AGE	alométrica/mediana	1389,9	- 53,4	<0,05	NO
TBW	exponencial	1376,2	- 67,2	<0,05	SI
HGT	exponencial	1378,6	- 64,8	<0,05	NO
BSA	exponencial	1373,6	- 69,8	<0,05	NO
FFM	alométrica/mediana	1368,4	- 74,9	<0,05	NO
LBW	alométrica/mediana	1368,7	- 74,7	<0,05	NO
IBW	exponencial	1373,3	- 70,0	<0,05	NO
IBW2	alométrica/mediana	1378,4	- 64,9	<0,05	NO
FBW	alométrica/mediana	1430,7	- 12,6	<0,05	NO
FBW2	alométrica	1441,8	- 1,5	NS	NO
DVPA	alométrica/mediana	1331,8	- 44,4	<0,05	NO*
Covariables categóricas					
TPM	potencial	1375,4	- 0,8	NS	NO
LTG	potencial	1375,6	- 0,6	NS	NO
FFS	condicional	1371,1	- 5,1	<0,05	NO*
RPO	potencial	1359,0	- 17,2	<0,05	NO*
TNL	potencial	1376,1	- 0,1	NS	NO
Modelo Completo		1376,2			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
TBW		1443,3	67,1	<0,01	SI
Modelo final		1376,2	- 67,1		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.



4.3.1.9. Modelo final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación no se presentó en ningún dato. La tabla 4.92 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.92. Modelo PopPK final de VPA ≤ 5 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	0,234	2,9	----
$\theta_{CL, TBW}$	Exponencial	0,053	10,9	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,3	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado*	***	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	17,8	26,5	31
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	25,0	----	----
ε (%)	VRes	25,0	13,3	16

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $0,234 \times e^{(0,053 \times (TBW - 15))}$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, TBW}$ = valor de la influencia de la TBW sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (111)*** Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg)

4.3.1.10. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.32.



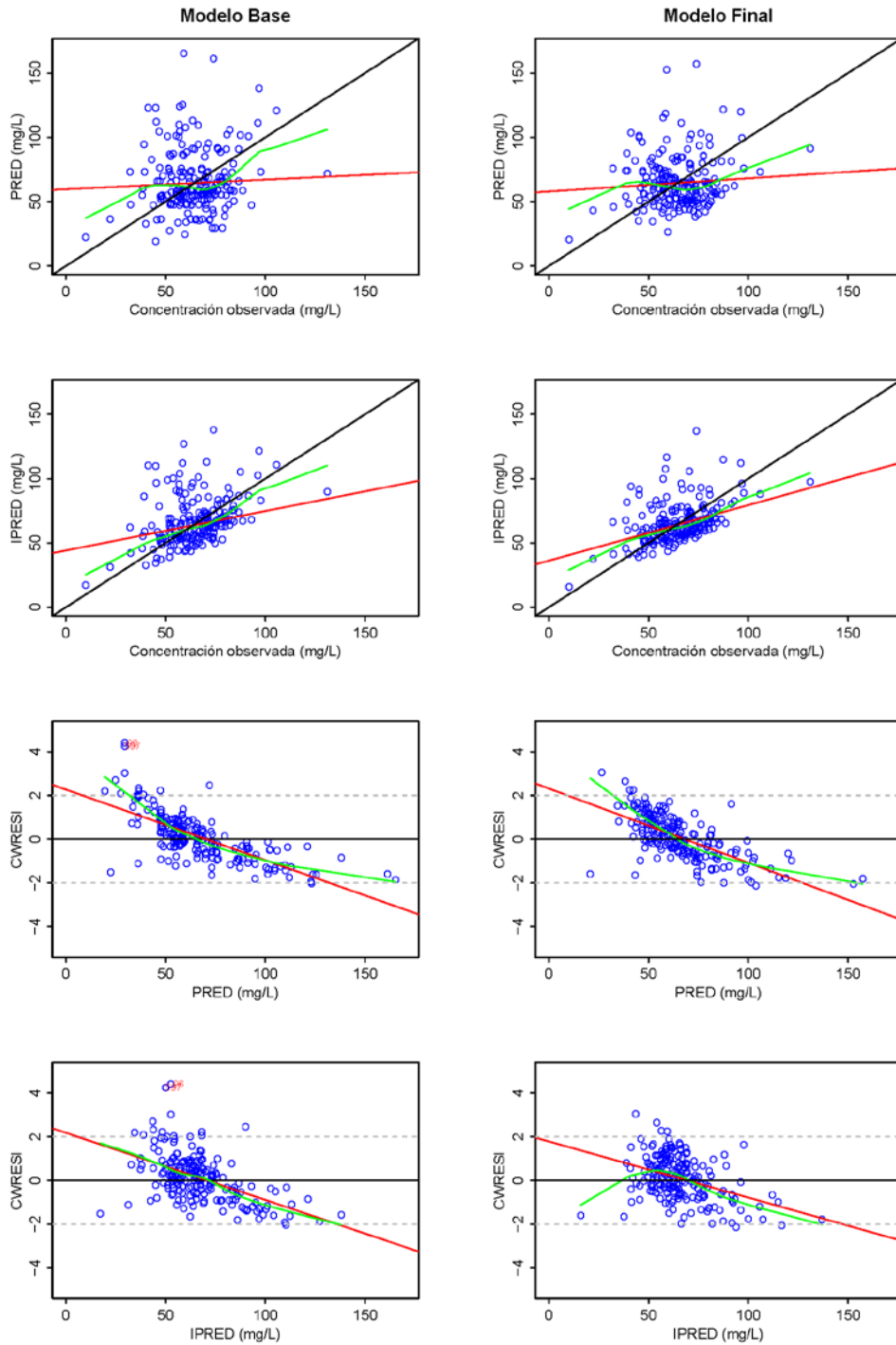


Figura 4.32. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.93 y en la figura 4.33.

Tabla 4.93. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	IC al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,234	2,9	0,234	0,221 – 0,248	0,0
$\theta_{CL, TBW}$	0,053	10,9	0,053	0,042 – 0,065	0,0
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	17,8	26,5	17,6	12,0 – 22,3	-1,1
Variabilidad residual					
ε (%)	25,0	13,3	25,0	21,5 – 28,3	0,0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 1000. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, TBW}$ = valor de la influencia de la TBW sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; IC= intervalo de confianza.



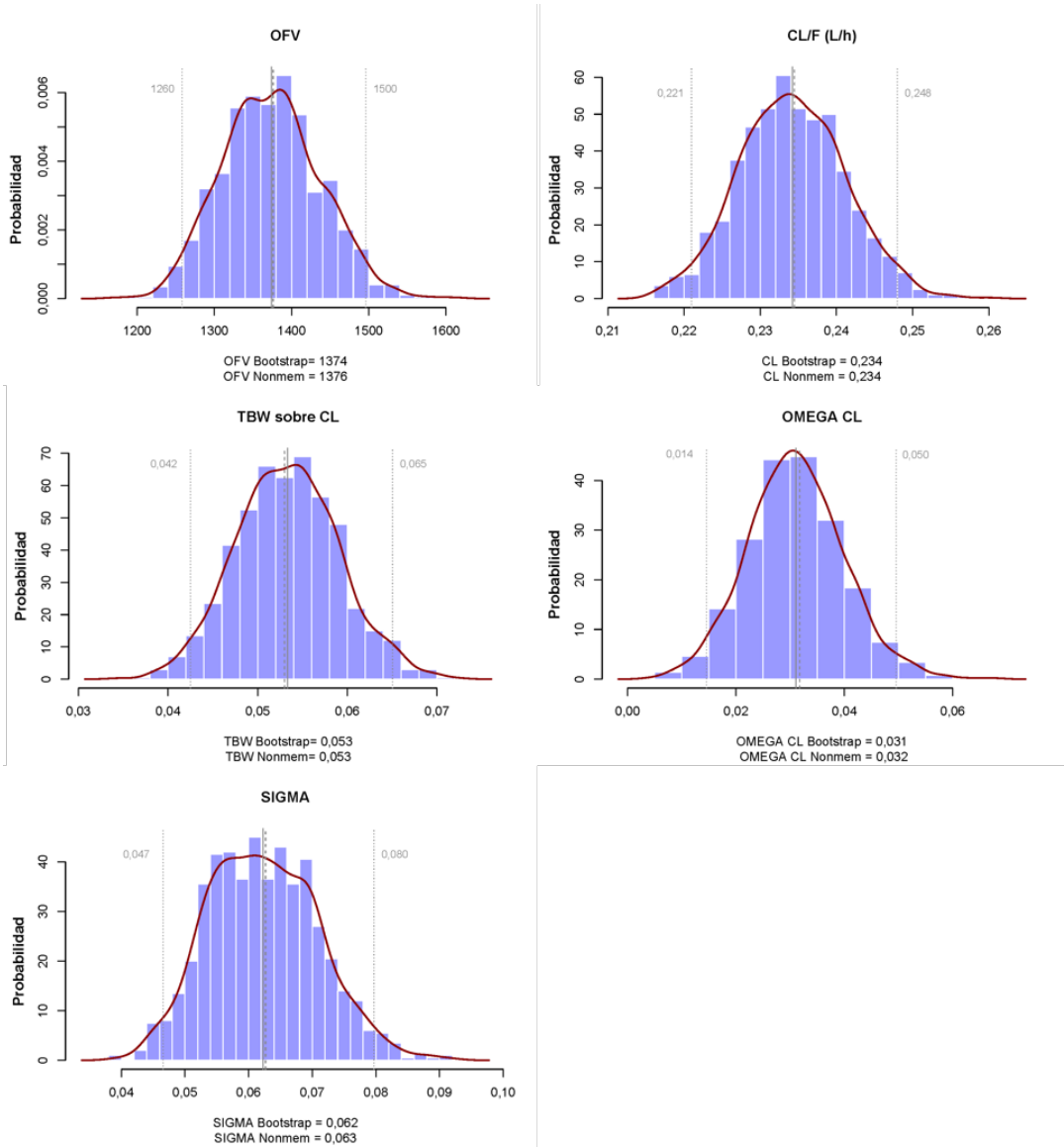


Figura 4.33. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

La tabla 4.94 recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura el modelo final.

Tabla 4.94. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos validación*
Pacientes	130	25
Observaciones	196	66
OFV	1376,2	488,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,234 (2,9)	12,6 (61,1) [39]
$\theta_{CL, TBW}$	0,053 (10,9)	0,098 (16,8)
θ_V (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	17,8 (26,5) [31]	12,6 (61,1) [39]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	25,0 (13,0) [16]	32,2 (27,9) [7]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

En tabla 4.95 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.



Tabla 4.95. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		525,2			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
TBW	Exponencial	488,4	- 36,7	<0,05	SI
Modelo Completo		488,4			
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
TBW		525,2	36,7	<0,01	SI
Modelo final		488,4	-36,7		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.96 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.96. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	-9,90	12,50	10,21
MAPE (%)	26,20	26,55	34,80
RMSE (%)	4,21	2,72	4,55

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.

La tabla 4.97 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.



Tabla 4.97. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos conjunta*
Pacientes	130	155
Observaciones	196	162
OFV	1376,2	1877,9
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,234 (2,9)	0,236 (2,6)
$\theta_{CL, TBW}$	0,053 (10,9)	0,061 (8,9)
θ_V (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	17,8 (26,5) [31]	17,0 (22,8) [34]
η_V (%)	25,0 (FIX)	25,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	25,0 (13,0) [16]	27,6 (14,2) [13]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

En tabla 4.98 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.



Tabla 4.98. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		1974,5			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
TBW	Exponencial	1877,9	- 96,6	<0,05	SI
Modelo Completo		1877,9			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
TBW		1974,5	96,6	<0,01	SI
Modelo final		1877,9	- 96,6		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.99 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.99. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	-3,27	7,01	7,63
MAPE (%)	20,04	21,34	31,61
RMSE (%)	3,14	2,27	3,77

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.



En la tabla 4.100 y en la figura 4.34 se recoge el resultado del *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.

Tabla 4.100. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,236	2,6	0,236	0,223 – 0,249	0,0
$\theta_{CL, TBW}$	0,061	8,9	0,061	0,050 – 0,071	0,0
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	17,0	22,8	16,9	12,7 – 20,8	-0,6
Variabilidad residual					
ε (%)	27,6	14,2	27,4	23,2 – 31,1	-0,7

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 999. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, TBW}$ = valor de la influencia de la TBW sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



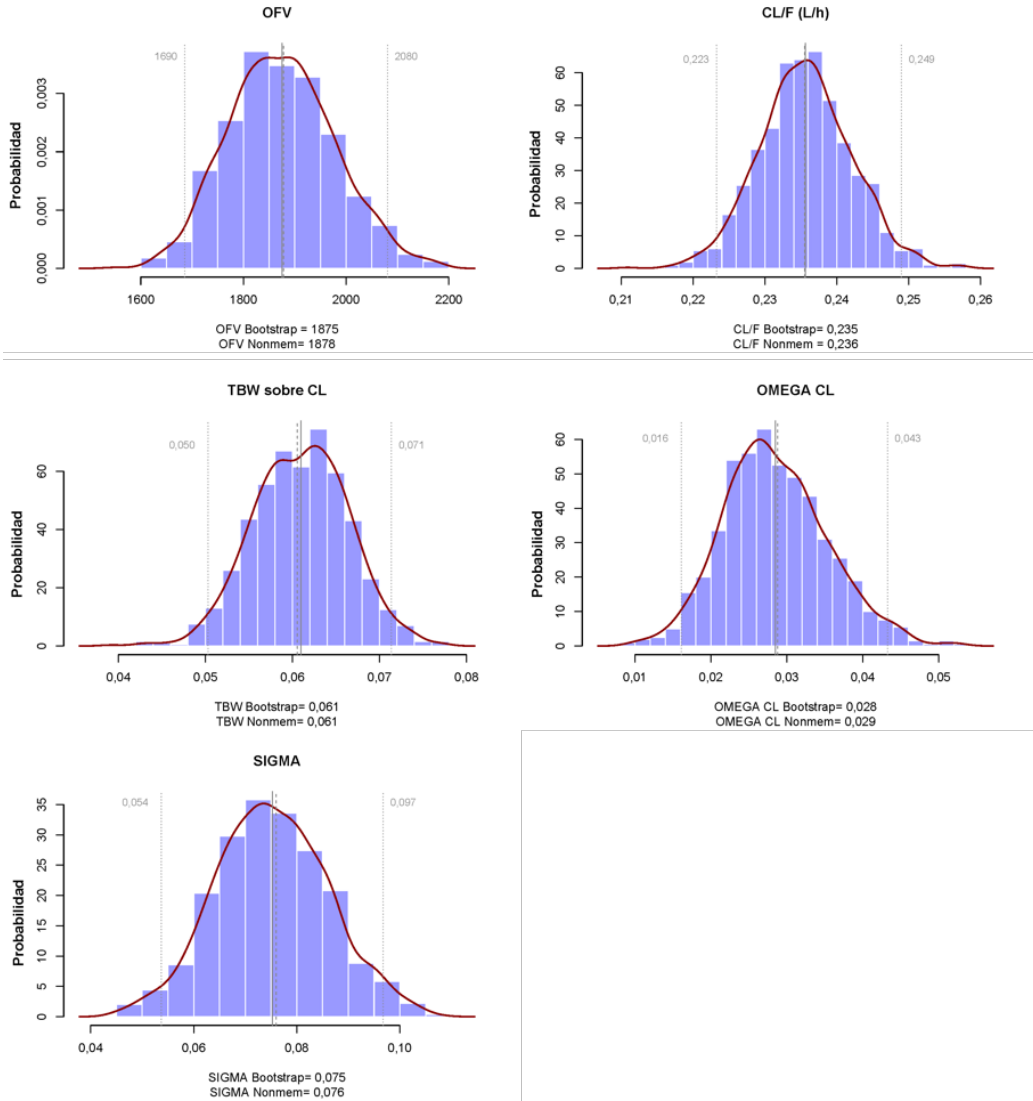


Figura 4.34. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Finalmente, se consideró como modelo final el modelo estimado con la base de datos conjunta. El modelo se recoge en la tabla 4.101.

Tabla 4.101. Modelo PopPK final de VLP para pacientes ≤ 5 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coeficiente	0,236	2,6	----
$\theta_{CL, TBW}$	Exponencial	0,061	8,9	----
Θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,3	----	----
Θ_{K_a} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	***	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	17,0	22,8	34
η_V (%)	VII _{V/F} fija	25,0	----	----
ϵ (%)	VRes	27,6	14,2	13

Ecuación que describe el modelo Final: CL/F (L/h) = $0,236 \times e^{(0,061 \times (TBW - 15))}$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, TBW}$ = valor de la influencia del TBW sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{K_a} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** K_a fijado al valor disponible en bibliografía (111)*** K_a en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg).



4.3.1.10.1. Modelo PopPK de VPA para pacientes mayores de 5 años y menores de 15 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 468 muestras procedentes de 249 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 56 muestras procedentes de 33 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.102 y 4.103, respectivamente.

Tabla 4.102. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	468	56
Pacientes	249	33
<i>Demográficas</i>		
SEX, pacientes (%)		
Varón	141 (56,6)	23 (69,7)
Mujer	108 (43,4)	10 (30,3)
AGE (años)*	9,6 (5,08 – 14,92) [9,8 ± 2,8]	11,2 (5,25 – 14,50) [10,7 ± 2,8]
<i>Antropométricas</i>		
TBW (kg)*	34,0 (13,0 – 94,0) [35,7 ± 13,1]	30,0 (15,0 – 72,8) [37,2 ± 15,9]
HGT (cm)*	136,0 (100,0 – 178,0) [136,2 ± 16,8]	137,0 (105,0 – 167,0) [137,9 ± 18,4]
BMI (kg/m ²)*	18,2 (11,8 – 32,5) [18,6 ± 3,3]	17,7 (12,7 – 28,8) [18,7 ± 4,3]
BSA(m ²)*	1,2 (0,6 – 2,1) [1,2 ± 0,3]	1,0 (0,7 – 1,8) [1,2 ± 0,3]
FFM (kg)*	26,5 (11,4 – 63,6) [27,8 ± 9,0]	24,4 (14,5 – 53,0) [29,6 ± 11,7]
LBW (kg)*	28,8 (12,3 – 66,7) [29,5 ± 9,5]	25,9 (14,1 – 55,4) [31,1 ± 12,1]
IBW (kg)*	33,5 (-1,2 – 71,8) [33,5 ± 15,1]	33,1 (7,7 – 62,9) [35,5 ± 16,6]
IBW2 (kg)*	40,7 (22,0 – 69,7) [41,4 ± 10,1]	41,3 (24,3 – 61,4) [42,6 ± 11,2]
FBW (kg)*	4,8 (0,7 – 28,1) [6,2 ± 4,5]	4,5 (0,9 – 17,9) [6,1 ± 4,3]
FBW2 (kg)*	6,5 (0,3 – 31,8) [7,9 ± 5,9]	6,6 (0,3 – 20,5) [7,6 ± 5,3]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.103. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{VPA} (mg/día)*	800 (150 – 1800) [825,9 ± 246,2]	1000 (600 – 2400) [1159,6 ± 442,1]
VPA _{conc} (mg/L)*	75,4 (5,9 – 157,0) [76,4 ± 17,6]	69,8 (30,1 – 132,2) [70,8 ± 20,1]
RPO, n (%)	RPO ₁ =108 (23,1), RPO ₂ =355 (75,8), RPO ₃ =5 (1,1)	RPO ₁ =18 (32,1), RPO ₂ =38 (67,9)
Comedicación		
Total, n (%)	164 (35,0)	26 (46,4)
CBZ, n (%)	16 (3,4)	0 (0,0)
D _{CBZ} (mg/día)*	575 (300 – 1200) [591,0 ± 302,3]	----
PHT, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
D _{PHT} (mg/día)*	1100 (1 dato)	----
PB, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
D _{PB} (mg/día)*	100 (1 dato)	----
ESM, n (%)	5 (1,1)	1 (1,8)
TGB, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
LTG, n (%)	53 (11,3)	8 (14,3)
TPM, n (%)	23 (4,9)	1 (1,8)
CLB, n (%)	5 (1,1)	1 (1,8)
FBM, n (%)	1 (0,2)	0 (0,0)
PRM, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
OMC, n (%)	68 (14,5)	17 (30,4)
Análítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =450 (96,2), TNL ₁ =18 (3,8)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =56 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.3.1.11. Modelo estructural

La tabla 4.104 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando este se fija a un valor bibliográfico (47). Se fijó el V/F al valor bibliográfico de 0,3 L/kg, dado que el modelo estructural estimaba un valor muy superior (V/F= 1,59 L/kg) al esperado en esta población y presenta un elevado error de estimación.

Tabla 4.104. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado**	V/F fijado**
OFV	3403,8	3474,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,417 (2,4)	0,38 (2,0)
V/F (L/kg)	1,59 (41,4)	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	25,0 (13,6) [16]	22,5 (13,7) [19]
η_V (%)	2,7 (109,3) [100]	27,4 (52,9) [83]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	21,3 (12,2) [20]	23,5 (10,8) [19]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

4.3.1.12. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 27,4 % con un error de estimación del 52,9 % y un *shrinkage* del 83 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores habitualmente observados: 25,0 % (modelo 1),



30,0 % (modelo 2) y 35,0 % (modelo 3). Se decidió por mantener la VII del V/F en un 35,0 %, dados los problemas al fijarla al 25,0 % y al 30,0 % (tabla 4.105).

Tabla 4.105. Modelos PopPK de CBZ con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1**	Modelo 2**	Modelo 3*
OFV	3474,4	3474,4	3473,7
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,380 (2,0)	0,381 (2,0)	0,380 (2,0)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	22,5 (13,5) [19]	22,6 (13,5) [20]	22,4 (13,0) [20]
η_V (%)	25,0 (FIX)	30,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ϵ (%)	23,6 (10,5) [19]	23,5 (10,6) [19]	23,1 (10,5) [20]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual.

* Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética de CBZ fue de tipo proporcional para la VII y de tipo exponencial para la VRes, (tablas 4.106 y 4.107).



Tabla 4.106. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interindividual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Proporcional*	Modelo Exponencial**
OFV	3475,4	3473,8	3474,2
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,379 (2,0)	0,380 (2,0)	0,378 (2,1)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	22,4 (14,7) [19]^a	22,4 (13,0) [20]	26,6 (17,3) [14]
η_V (%)	35,0 (FIX) ^b	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	23,9 (10,2) [18]	23,1 (10,5) [20]	21,8 (12,2) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47). ^a ω^2_{CL} = 0,00723 mg/L. ^b ω^2_V = 0,011 mg/L.

Tabla 4.107. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado*
OFV	3479,1	3473,8	3466,8
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,393 (2,1)	0,380 (2,0)	0,384 (2,0)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	23,7 (14,3) [18]	22,4 (13,1) [20]	22,8 (13,6) [20]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε_1	309,0 mg/L (11,1) [22]	23,1 (10,5) [20]	19,3 (25,2) [21]
ε_2 (mg/L)			93,6 (62,3) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL y RPO incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.108.

Tabla 4.108. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)**	Modelo 3 (FFS)**
OFV	3473,8	3467,0	3471,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,380 (----)	0,382 (2,0)	0,381 (2,0)
V/F (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	22,4 (----) [20]	16,0 (50,6) [43]	21,2 (20,1) [25]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
η_{cov} (%)	0,1 (----) [100]	16,6 (43,3) [66]	8,3 (96,9) [91]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	23,1 (----) [20]	22,4 (10,6) [21]	22,6 (11,0) [21]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

4.3.1.12.1.1. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.35 y 4.36) se decidió probar las siguientes: AGE, todas las covariables antropométricas, D_{VPA} , CBZ, PB, ESM, TPM, FBM, RPO, DEP y DOT.



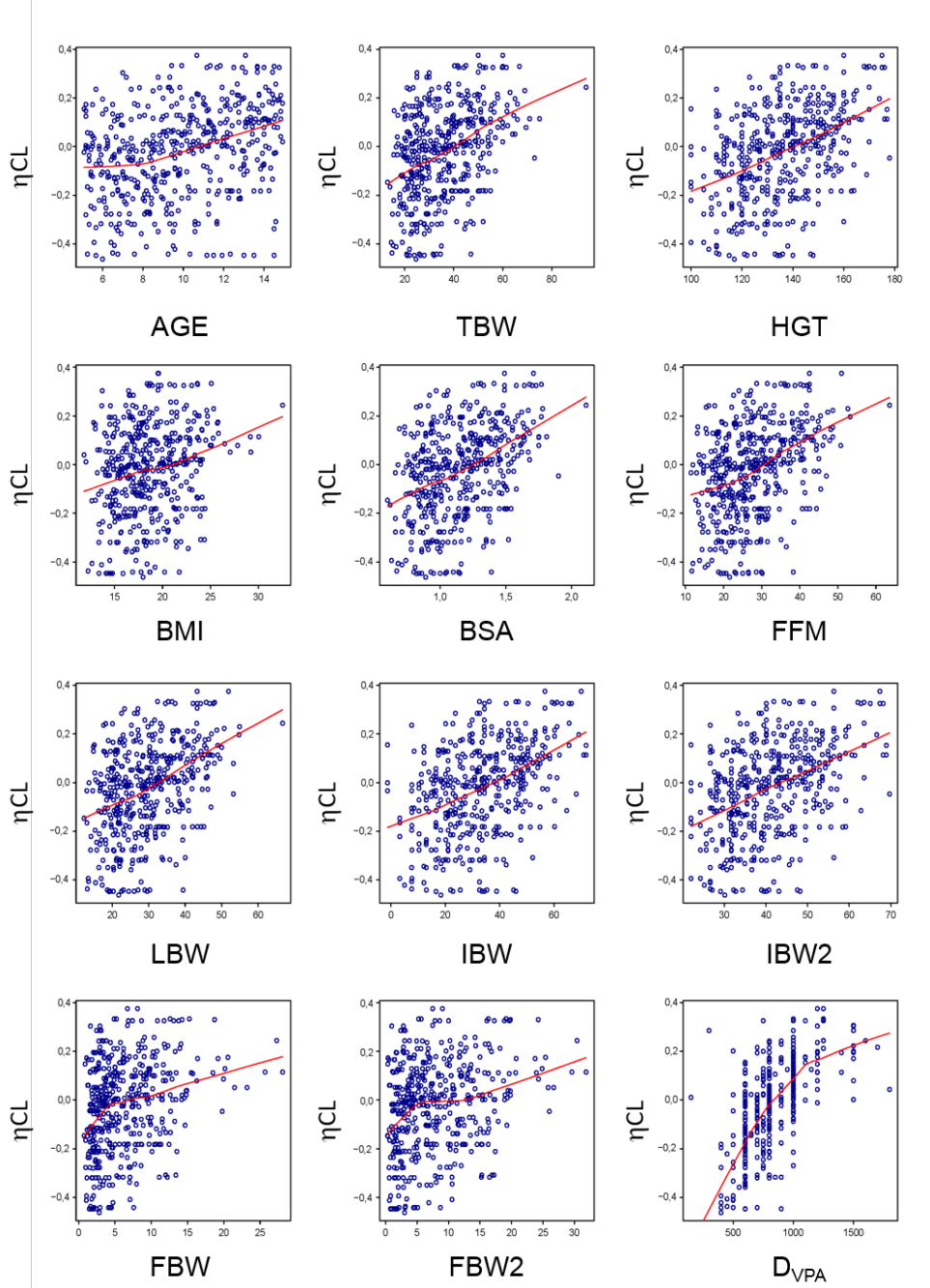


Figura 4.35. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: edad (AGE), peso total (TBW), altura (HGT), índice de masa corporal (BMI), superficie corporal (BSA), peso magro (FFM), peso magro (LBW), peso ideal (IBW), peso ideal (IBW2), peso graso (FBW), peso graso (FBW2) dosis de ácido valproico (D_{VPA}).



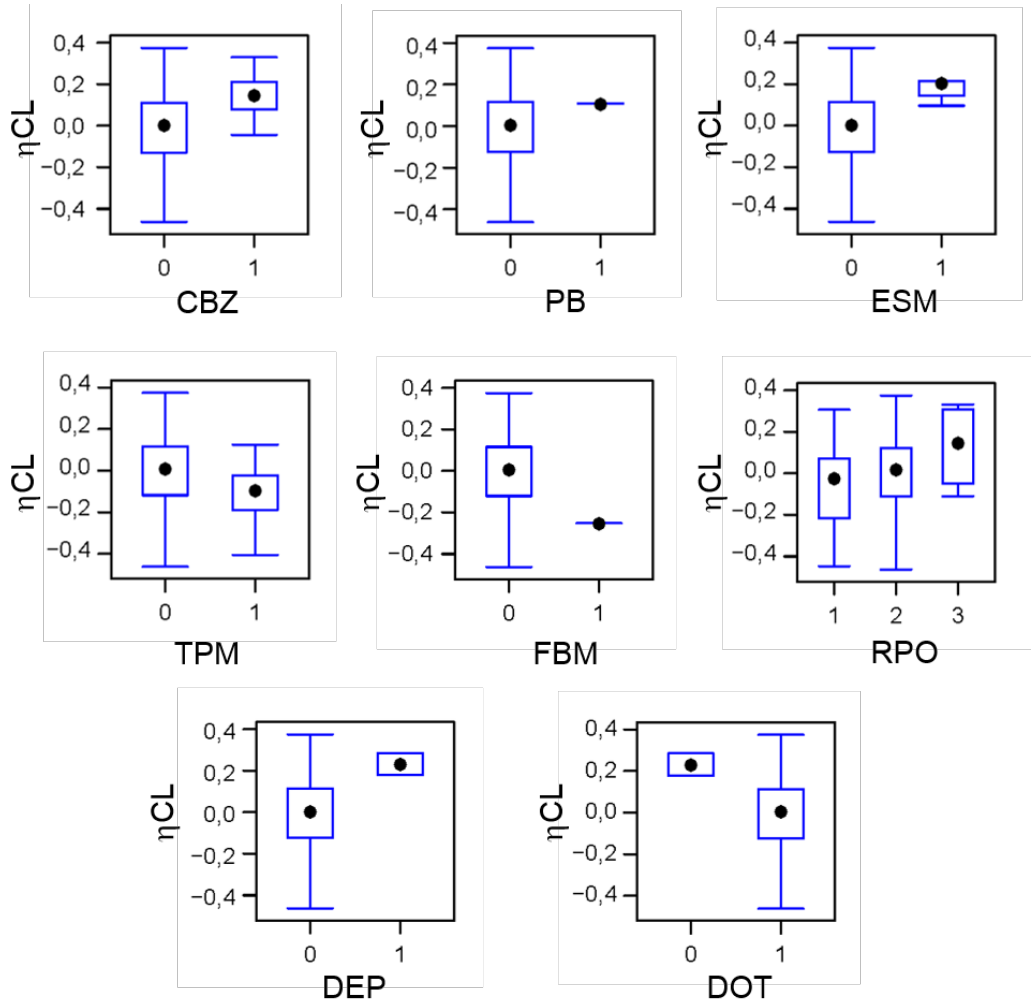


Figura 4.36. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB), etosuximida (ESM), topiramato (TPM), felbamato (FBM), régimen posológico (RPO), diagnóstico epilepsia (DEP) y otro diagnóstico (TNL).

Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables AGE, HGT, IBW2, D_{VPA} , D_{PHT} , D_{PB} , TPM, RPO, FFS y DEP (figura 4.37) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.



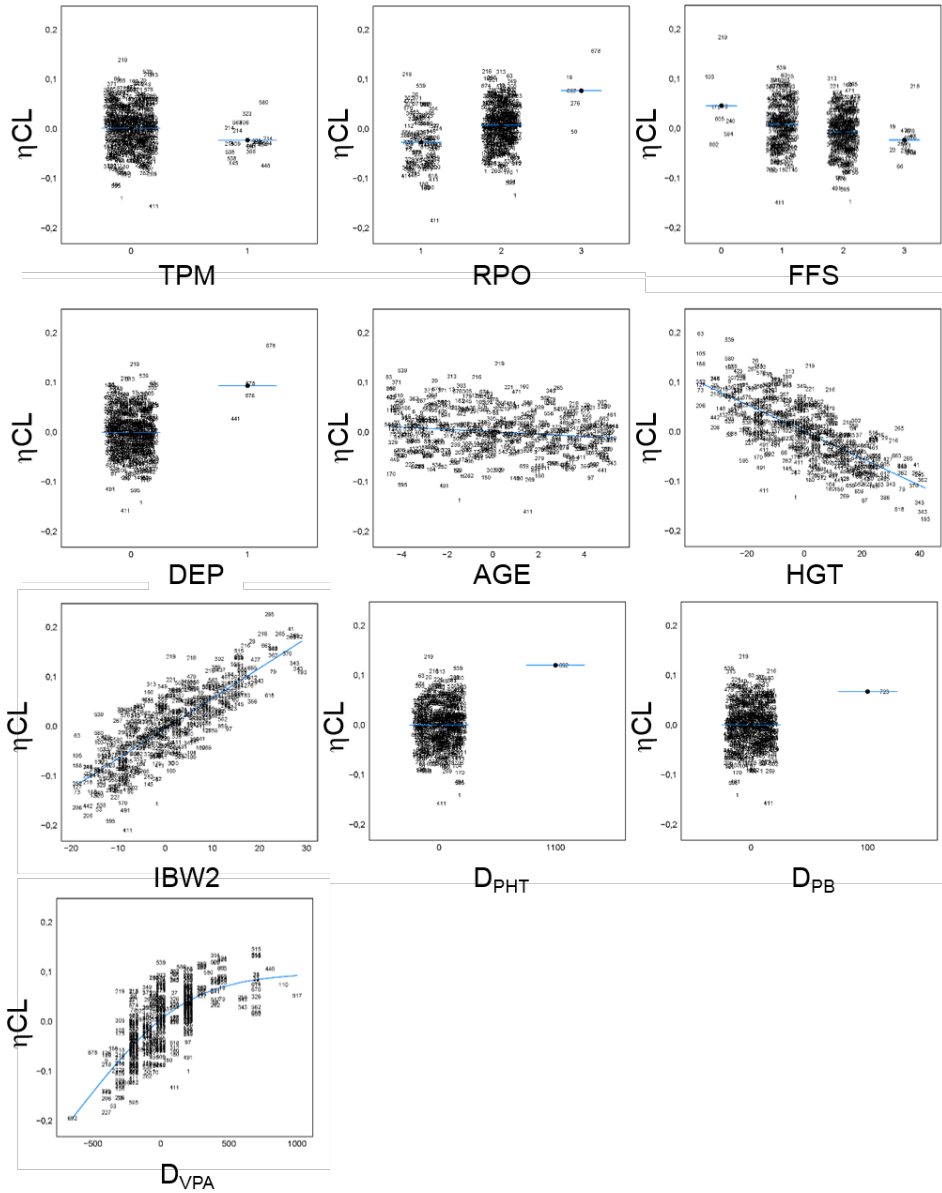


Figura 4.37. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables del resultado del análisis por GAM.

El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM (inclusión paso a paso), como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.109.



Tabla 4.109. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		3473,8			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
AGE	exponencial	3372,6	- 101,1	<0,05	NO
TBW	alométrica/mediana	3348,3	- 125,5	<0,05	NO
HGT	alométrica/mediana	3346,5	- 127,2	<0,05	NO
BSA	exponencial	3340,2	- 133,5	<0,05	SI
FFM	alométrica/mediana	3344,8	- 128,9	<0,05	NO
LBW	alométrica/mediana	3338,8	- 134,9	<0,05	NO
IBW	exponencial	3345,5	- 128,3	<0,05	NO
IBW2	alométrica/mediana	3346,5	- 127,2	<0,05	NO
BMI	alométrica/mediana	3424,6	- 49,2	<0,05	NO
FBW	exponencial	3398,5	- 75,2	<0,05	NO
FBW2	exponencial	3414,9	- 58,9	<0,05	NO
D _{VPA}	alométrica/mediana	3238,8	- 101,4	<0,05	NO*
Covariables categóricas					
PB	potencial	3339,9	- 0,2	NS	NO
CBZ	potencial	3321,5	- 18,8	<0,05	SI
ESM	potencial	3316,4	- 5,0	<0,05	SI
TPM	potencial	3315,9	- 0,4	NS	NO
RPO	condicional	3315,9	- 0,5	NS	NO
FFS	condicional	3298,5	- 17,9	<0,05	NO*
DEP	condicional	3316,3	- 0,1	NS	NO
DOT	condicional	3316,3	- 0,1	NS	NO
Modelo Completo		3316,4			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		3451,2	134,8	<0,01	Si
CBZ		3335,7	19,3	<0,01	SI
ESM		3321,5	5,0	NS	NO
Modelo final		3321,5	- 152,3		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.



4.3.1.13. Modelo final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación no se presentó en ningún dato. La tabla 4.110 recoge los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final.

Tabla 4.110. Modelo PopPK final de VPA > 5 años y < 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	0,390	1,7	----
$\theta_{CL, BSA}$	Exponencial	0,626	9,2	----
$\theta_{CL, CBZ}$	Potencial	1,44	7,8	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,3	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	****	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	20,7	13,8	20
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	35,0	----	----
ϵ (%)	VRes	19,6	12,7	22

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $0,390 \times e^{(0,626 \times (BSA - 1,2))} \times (1,44^{CBZ})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicación con CBZ sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE = *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (111) *** Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg) .

4.3.1.14. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.38.



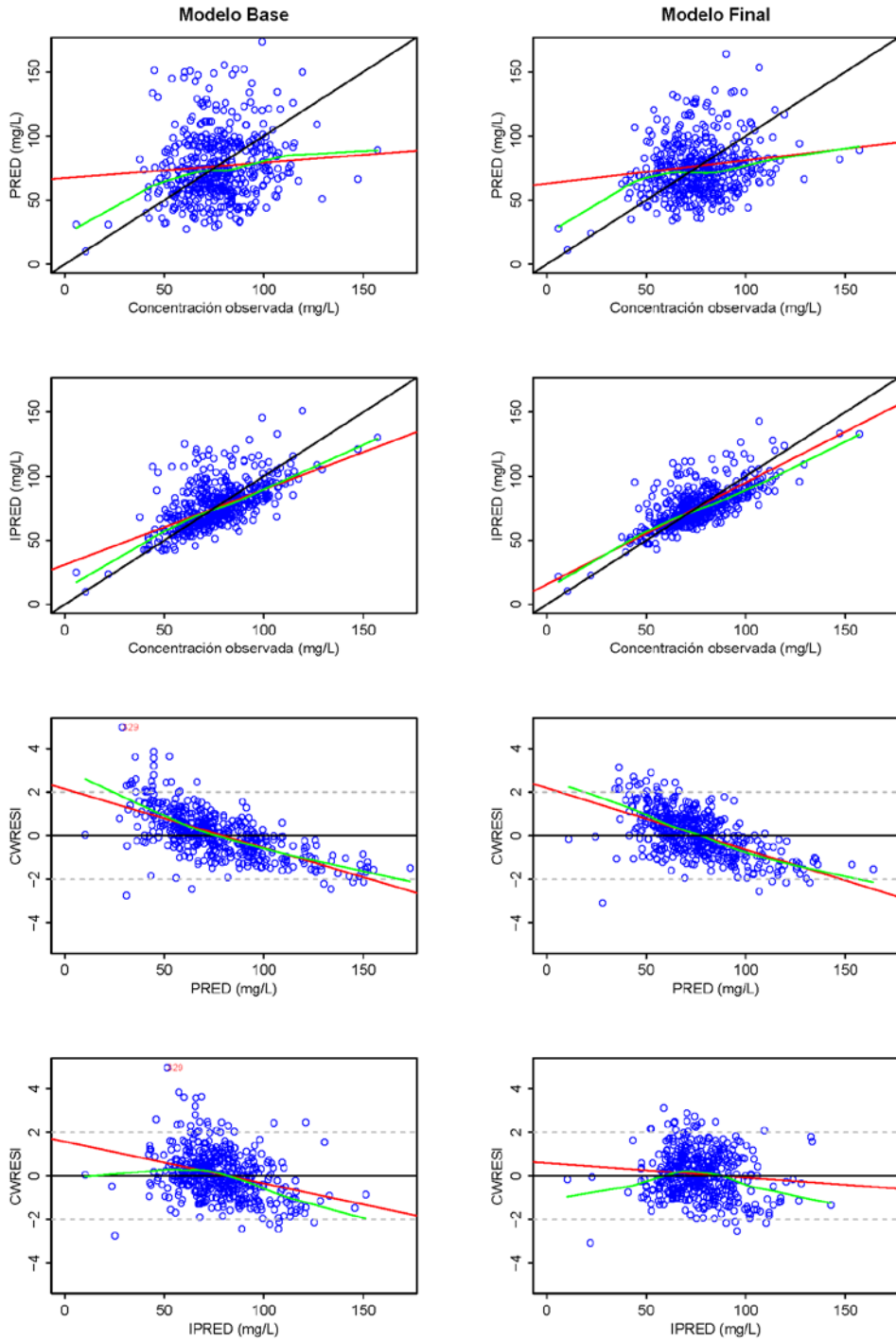


Figura 4.38. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.111 y en la figura 4.39.

Tabla 4.111. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	IC al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,390	1,7	0,390	0,377 – 0,404	0,0
$\theta_{CL, BSA}$	0,626	9,2	0,625	0,510 – 0,734	-0,2
$\theta_{CL, CBZ}$	1,44	7,8	1,45	1,23 – 1,73	0,7
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	20,7	13,8	20,7	17,5 – 23,9	0,0
Variabilidad residual					
ε (%)	19,6	12,7	19,4	16,8 – 22,1	-1,0

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 976. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedición con CBZ sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; IC= intervalo de confianza.



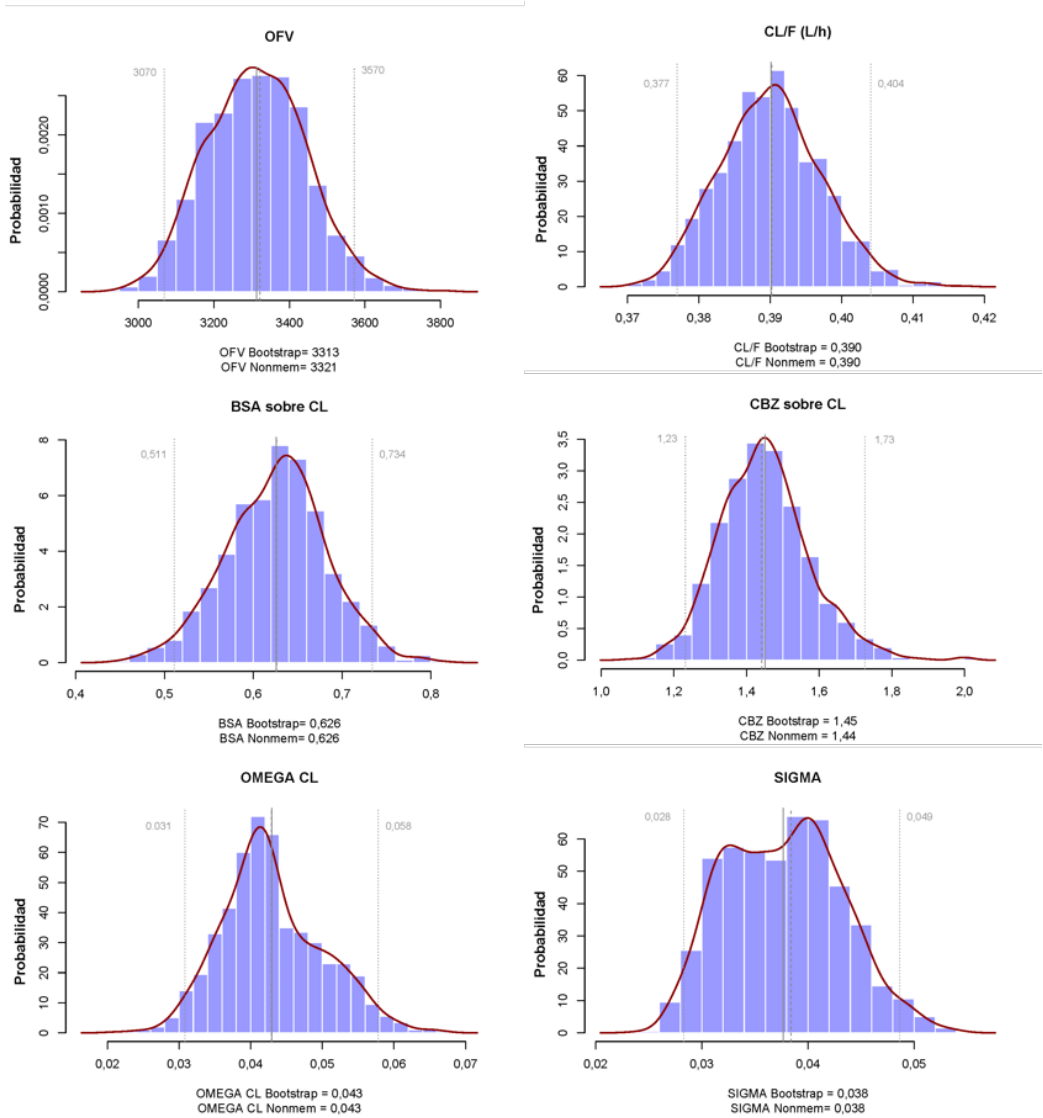


Figura 4.39. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

En la tabla 4.112 se recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura del modelo final.

Tabla 4.112. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo	Base datos validación
Pacientes	249	33
Observaciones	468	56
OFV	3321,4	409,3
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,390 (1,7)	0,481 (6,7)
θ_{CL} , BSA	0,626 (9,2)	0,681 (30,1)
θ_{CL} , CBZ	1,44 (7,8)	---- ^a
θ_V (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	20,7 (13,8) [20]	19,9 (61,1) [32]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	19,6 (12,7) [22]	22,4 (25,7) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

^a ausencia de pacientes con CBZ en la base de datos de validación.

En tabla 4.113 se recoge la construcción de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.



Tabla 4.113. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		424,5			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
BSA	exponencial	409,5	- 15,2	<0,05	SI
Covariables categóricas					
CBZ	potencial	409,5	0	NS	NO
Modelo Completo					
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		424,5	15,2	<0,01	SI
Modelo final		409,5	- 15,2		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.114 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.114. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	9,70	5,68	43,89
MAPE (%)	21,59	13,93	52,13
RMSE (%)	2,46	1,65	3,56

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.

La tabla 4.115 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.



Tabla 4.115. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos conjunta*
Pacientes	249	282
Observaciones	468	524
OFV	3321,4	3753,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,390 (1,7)	0,401 (1,6)
$\theta_{CL, BSA}$	0,626 (9,2)	0,655 (8,2)
$\theta_{CL, CBZ}$	1,44 (7,8)	1,40 (7,6)
θ_V (L/kg)	0,3 (FIX)***	0,3 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	20,7 (13,8) [20]	21,1 (15,7) [22]
η_V (%)	35,0 (FIX)	35,0 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	19,6 (12,7) [22]	20,1 (10,6) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).

En tabla 4.116 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.



Tabla 4.116. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		3922,7			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
BSA	exponencial	3769,7	- 153,0	< 0,05	SI
Covariables categóricas					
CBZ	potencial	3753,6	- 16,2	< 0,05	SI
Modelo Completo		3753,6			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		3907,6	154,1	< 0,01	SI
CBZ		3769,7	16,2	< 0,01	SI
Modelo final		3753,6	- 169,1		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.117 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.

Tabla 4.117. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	-1,42	3,02	6,66
MAPE (%)	20,00	13,60	29,55
RMSE (%)	2,95	1,56	3,54

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.



En la tabla 4.118 y en la figura 4.40 se recoge el resultado del *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.

Tabla 4.118. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	IC al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,401	1,6	0,400	0,385 – 0,414	-0,2
$\theta_{CL, BSA}$	0,655	8,2	0,650	0,533 – 0,757	-0,8
$\theta_{CL, CBZ}$	1,40	7,6	1,42	1,21 – 1,66	1,4
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	21,1	15,7	21,1	17,9 – 24,5	0,0
Variabilidad residual					
ε (%)	20,1	10,6	19,8	17,1 – 22,2	-1,5

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 961. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedificación con CBZ sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; IC= intervalo de confianza.



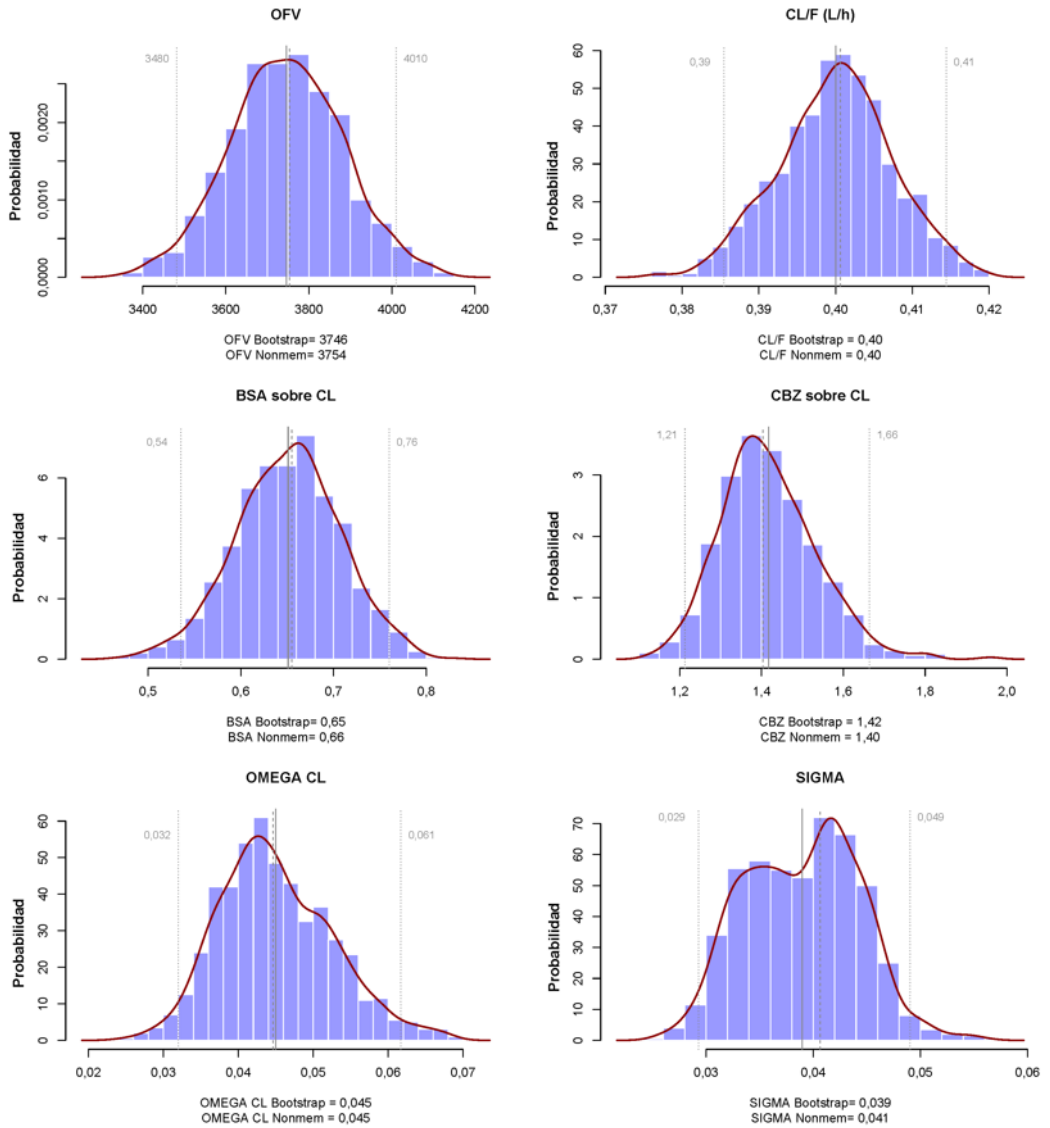


Figura 4.40. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Finalmente, se consideró como modelo final el modelo estimado con la base de datos conjunta. El modelo se recoge en la tabla 4.119.

Tabla 4.119. Modelo PopPK final de VLP para pacientes entre 5 y 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	0,401	1,6	----
$\theta_{CL, BSA}$	Exponencial	0,655	8,2	----
$\theta_{CL, CBZ}$	Potencial	1,40	7,6	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,3	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	***	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	21,1	15,7	22
η_V (%)	VII _{V/F} fija	35,0	----	----
ϵ (%)	VRes	20,1	10,6	22

Ecuación que describe el modelo Final: CL/F (L/h) = $0,401 \times e^{(0,655 \times (BSA - 1,2))} \times (1,40^{CBZ})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicación con CBZ sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (111)*** Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg) .



4.3.1.14.1. Modelo PopPK de VPA para pacientes iguales y mayores de 15 años.

La base de datos para el desarrollo de este modelo contó con 677 muestras procedentes de 341 pacientes, mientras que la base de datos de validación contó con 1092 muestras procedentes de 496 pacientes. Las características demográficas y clínicas de esta muestra poblacional se recogen en las tablas 4.120 y 4.121, respectivamente.

Tabla 4.120. Características demográficas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Muestras	677	1071
Pacientes	341	492
Demográficas		
SEX, pacientes (%)		
Varón	182 (53,4)	241 (49,1)
Mujer	159 (46,6)	251 (50,9)
AGE (años)*	33,8 (15,0 – 82,6) [37,2 ± 16,7]	49,8 (15,3 – 93,2) [49,7 ± 16,7]
Antropométricas		
TBW (kg)*	68,0 (32,0 – 120,0) [69,5 ± 14,3]	70,0 (32,0 – 125,0) [73,0 ± 15,4]
HGT (cm)*	166,0 (135,0 – 194,0) [166,4 ± 9,6]	166,0 (120,0 – 194,0) [166,0 ± 10,0]
BMI (kg/m ²)*	24,6 (16,0 – 38,7) [25,0 ± 4,4]	26,0 (16,2 – 39,8) [26,4 ± 4,7]
BSA(m ²)*	1,8 (1,1 – 2,5) [1,8 ± 0,2]	1,8 (1,1 – 2,5) [1,8 ± 0,2]
FFM (kg)*	46,2 (26,7 – 78,9) [48,0 ± 10,4]	48,7 (23,2 – 78,6) [49,4 ± 10,9]
LBW (kg)*	49,4 (28,9 – 82,9) [51,5 ± 9,9]	51,6 (26,5 – 81,5) [52,8 ± 10,5]
IBW (kg)*	59,3 (29,9 – 86,9) [60,0 ± 9,9]	60,2 (16,6 – 86,9) [59,7 ± 10,3]
IBW2 (kg)*	60,6 (40,1 – 82,8) [61,1 ± 7,0]	60,6 (31,7 – 82,8) [60,8 ± 7,3]
FBW (kg)*	16,8 (3,1 – 49,7) [18,0 ± 7,9]	18,7 (3,8 – 50,8) [20,2 ± 8,6]
FBW2 (kg)*	21,1 (2,9 – 48,6) [21,5 ± 8,2]	22,8 (3,8 – 51,4) [23,6 ± 8,7]

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar]. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



Tabla 4.121. Características clínicas de los pacientes.

Características	Base de desarrollo	Base de validación
Tratamiento		
D _{VPA} (mg/día)*	1400 (200 – 4000) [1440,0 ± 575,3]	1200 (200 – 5500) [1391,4 ± 640,9]
VPA _{conc} (mg/L)*	65,6 (12,6 – 143,9) [67,2 ± 18,9]	58,4 (4,2 – 148,6) [58,8 ± 20,7]
RPO, n (%)	RPO ₀ =1 (0,2), RPO ₁ =397 (58,6), RPO ₂ =253 (37,4), RPO ₃ =26 (3,8)	RPO ₀ =2 (0,2), RPO ₁ =520 (48,6), RPO ₂ =451 (42,1), RPO ₃ =98 (9,1)
Comedicación		
Total, n (%)	436 (64,4)	551 (51,5)
CBZ, n (%)	129 (19,0)	58 (5,4)
D _{CBZ} (mg/día)*	700 (300 – 1600) [826,0 ± 314,1]	600 (200 – 3000) [825,9 ± 476,7]
PHT, n (%)	23 (3,4)	40 (3,7)
D _{PHT} (mg/día)*	300 (150 – 600) [323,9 ± 90,3]	400 (150 – 500) [360,6 ± 95,2]
PB, n (%)	27 (4,0)	22 (2,0)
D _{PB} (mg/día)*	100 (75 – 225) [114,6 ± 40,2]	100 (50 – 400) [114,8 ± 70,1]
ESM, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)
TGB, n (%)	4 (0,6)	0 (0,0)
LTG, n (%)	45 (6,6)	49 (4,6)
TPM, n (%)	31 (4,6)	26 (2,4)
CLB, n (%)	11 (1,6)	6 (0,6)
FBM, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
PRM, n (%)	2 (0,3)	0 (0,0)
OMC, n (%)	265 (39,1)	467 (43,6)
Analítica		
TNL, n (%)	TNL ₀ =638 (94,2), TNL ₁ =39 (5,8)	TNL ₀ =0 (0,0), TNL ₁ =1071 (100,0)

* Datos expresados en mediana (rango) [media ± desviación estándar], n= número, RPO₀= régimen posológico de 6 horas; RPO₁= régimen posológico de 8 horas; RPO₂= régimen posológico de 12 horas; RPO₃= régimen posológico de 24 horas; TNL₀= técnica analítica utilizada antes de febrero de 2011; TNL₁= técnica analítica utilizada después de febrero de 2011. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.



4.3.1.15. Modelo estructural

La tabla 4.122 recoge la comparación de los parámetros PK y estadísticos del modelo monocompartimental obtenidos cuando se estima el parámetro V/F y cuando éste se fija a un valor bibliográfico (47). V/F se fijó al valor bibliográfico de 0,19 L/kg, dado que el modelo estructural estimaba un valor muy superior (V/F= 3,54 L/kg) al esperado en esta población, además sin determinar errores de estimación.

Tabla 4.122. Comparación entre modelos con diferentes V/F.

	V/F estimado**	V/F fijado*
OFV	4825,0	4954,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,679 (----)	0,635 (2,2)
V/F (L/kg)	3,54 (----)	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	36,5 (----) [9]	33,8 (10,7) [17]
η_V (%)	0,5 (----) [100]	81,8 (13,0) [56]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	20,3 (----) [22]	21,1 (10,2) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

4.3.1.16. Modelo estadístico

En el modelo estructural, la VII sobre el V/F estimada fue del 81,8 % con un error de estimación del 13,0 % y un *shrinkage* del 56 %. Estos resultados ponen de manifiesto la incapacidad del modelo para estimar adecuadamente la VII sobre el V/F. Por tanto, se decidió fijar la VII del V/F a diferentes valores. Sin embargo, todos los modelos con el parámetro fijado a un valor inferior a 77,5 % presentaron problemas. La tabla 4123 muestra algu-



nos de los modelos probados con la VII sobre el V/F fijada en: 25,0 % (modelo 1), 50,0 % (modelo), 75,0 % (modelo 3). Dado a la incapacidad de poder fijar la VII del V/F a un valor razonable, se decidió mantener la estimación del parámetro y probar diferentes modelos estadísticos.

Tabla 4.123. Modelos PopPK de VPA con la VII fijada a diferentes valores.

	Modelo 1**	Modelo 2**	Modelo 3*
OFV	4938,8	4964,7	4954,6
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,628 (2,1)	0,631 (2,2)	0,634 (2,2)
V/F (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	34,2 (10,8) [10]	34,4 (10,3) [12]	33,9 (10,5) [16]
η_V (%)	25,0 (FIX)	50,0 (FIX)	77,5 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ϵ (%)	23,0 (10,1) [21]	21,9 (10,2) [22]	21,2 (10,2) [22]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual.* Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

El modelo estadístico que mejor describió la variabilidad cinética, tanto interindividual como residual, de VPA en la población de edad igual o superior a 15 años, fue de tipo exponencial (tablas 4.124 y 4.125).



Tabla 4.124. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad inter-individual.

	Modelo Aditivo*	Modelo Proporcional**	Modelo Exponencial*
OFV	5009,6	5010,7	4954,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,650 (2,4)	0,646 (2,2)	0,635 (2,2)
V/F (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	19,6 (14,9) [17]^a	28,7 (9,9) [21]	33,8 (10,7) [17]
η_V (%)	409,9 (5,5) [67]^b	51,4 (7,9) [58]	81,8 (12,9) [56]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε (%)	24,1 (9,7) [21]	23,2 (8,9) [21]	21,1 (10,2) [23]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47). ^a ω_{CL} = 0,038 mg/L. ^b ω_V = 16,8 mg/L.

Tabla 4.125. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad residual.

	Modelo Aditivo**	Modelo Exponencial*	Modelo Combinado**
OFV	4933,7	4954,4	4932,7
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,637 (2,4)	0,635 (2,2)	0,638 (2,2)
V/F (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [shrinkage %]			
η_{CL} (%)	33,9 (19,7) [18]	33,8 (10,7) [17]	34,2 (11,2) [18]
η_V (%)	89,1 (76,7) [56]	81,8 (12,9) [56]	85,3 (31,6) [57]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [shrinkage %]			
ε_1	196,0 mg/L (11,5) [25]	21,1 (10,2) [23]	8,4 (111,8) [25]
ε_2 (mg/L)			167,0 (24,5) [25]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).



Con objeto de explicar parte de la variabilidad observada en el modelo se analizó la influencia de las covariables TNL, RPO y FFS incorporándolas inicialmente en el modelo estadístico como VIO; ello no supuso una reducción ni de la VII, ni de la VRes. Además, el error de estimación y el *shrinkage* fueron elevados en ambos casos, como se observa en la tabla 4.126.

Tabla 4.126. Desarrollo del modelo estadístico. Evaluación de la variabilidad interocasión.

	Modelo 1 (TNL)*	Modelo 2 (RPO)*	Modelo 3 (FFS)**
OFV	4954,4	4935,1	4939,7
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)			
CL/F (L/h)	0,635 (----)	0,634 (2,2)	0,634 (2,2)
V/F (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
η_{CL} (%)	33,8 (----)	30,3 (16,1) [25]	29,7 (21,9) [27]
η_V (%)	81,8 (----)	79,1 (16,2) [57]	78,3 (20,1) [56]
η_{COV} (%)	0,1 (----) [100]	16,6 (37,0) [100]	17,9 (53,9) [89]
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]			
ε (%)	21,1 (----) [23]	19,9 (10,8) [25]	20,0 (8,7) [25]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. V/F= volumen aparente de distribución; CL/F= aclaramiento aparente; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. * Minimización exitosa, sin problemas. ** Minimización exitosa, pero con la media de la distribución de la η_V significativamente diferente de cero. *** V/F fijado al valor disponible en la bibliografía (47).

4.3.1.17. Modelo de covariables

De acuerdo con la inspección visual de las gráficas de las η_{CL} frente a las covariables (figuras 4.41 y 4.42) se decidió probar las siguientes: TBW, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, D_{VPA} , D_{CBZ} , D_{PHT} , SEX, CBZ, PHT, PB, LTG, CLB, PRM y DEP.



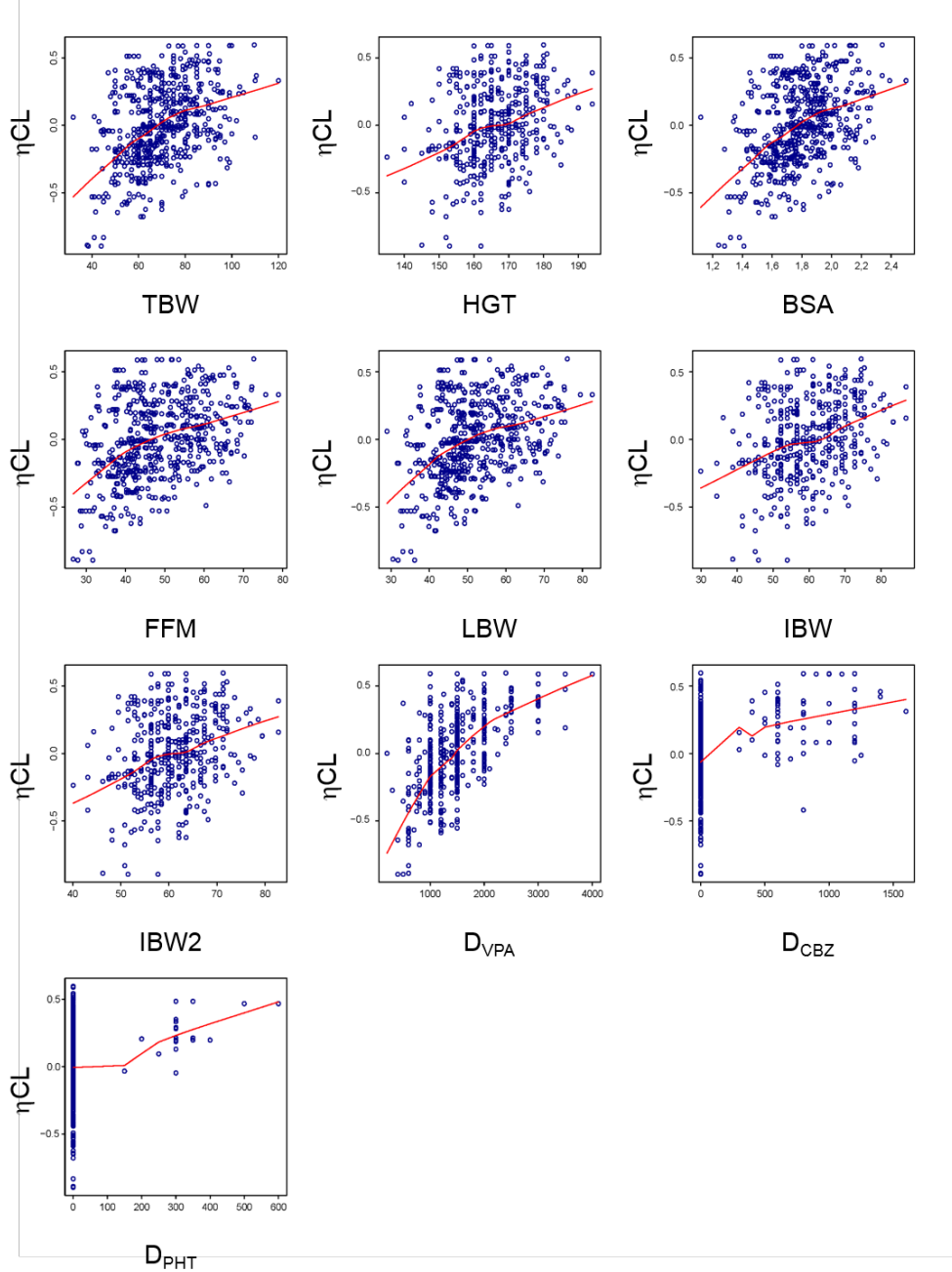


Figura 4.41. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables continuas: peso total (TBW), altura (HGT), superficie corporal (BSA), peso magro (FFM), peso magro (LBW), peso ideal (IBW), peso ideal (IBW2), dosis de ácido valproico (D_{VPA}), dosis de carbamazepina (D_{CBZ}) y dosis de fenitoína (D_{PHT}).



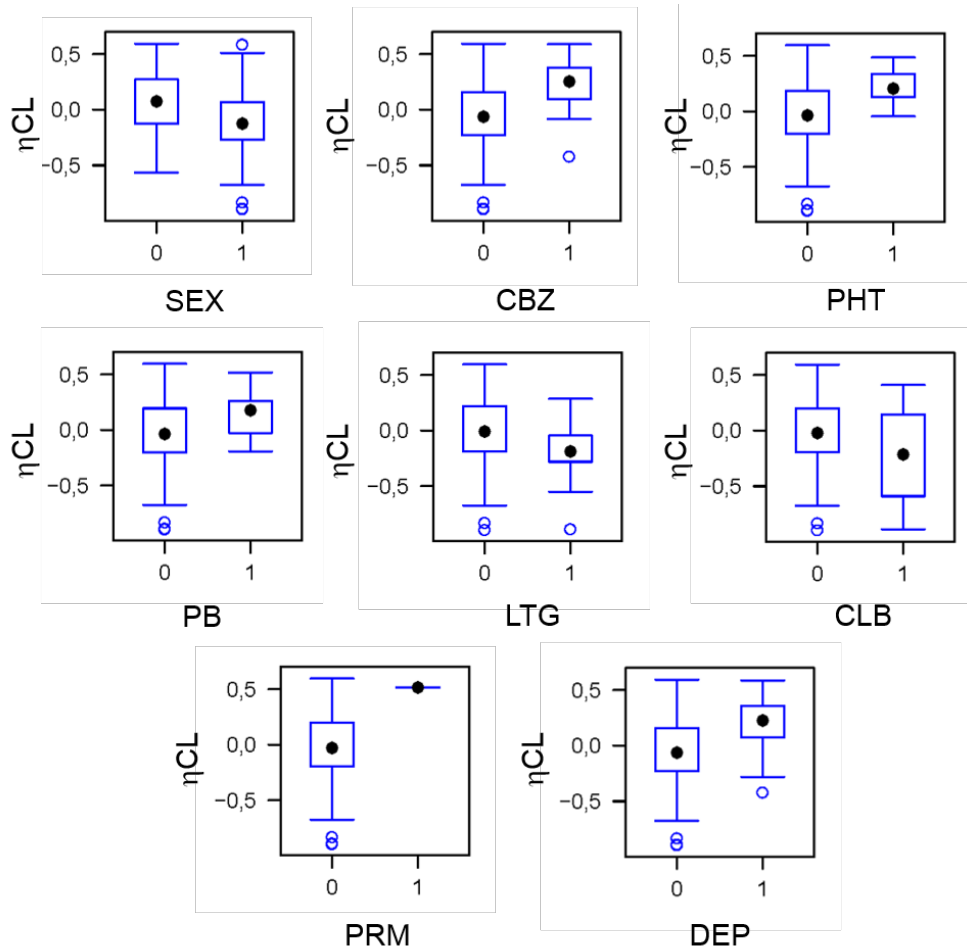


Figura 4.42. Representación de la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) frente a las covariables categóricas: sexo (SEX), carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), lamotrigina (LTG), clobazam (CLB), primidona (PRM) y diagnóstico epilepsia (DEP).

Además el análisis GAM permitió seleccionar las covariables BSA, FBW, FBW2, D_{VPA} , D_{CBZ} , CBZ, PHT, PB, LTG, PRM, RPO, FFS y AMB (figura 4.43) por la potencial influencia sobre el CL/F y por tanto, su capacidad de explicar parte de su VII.



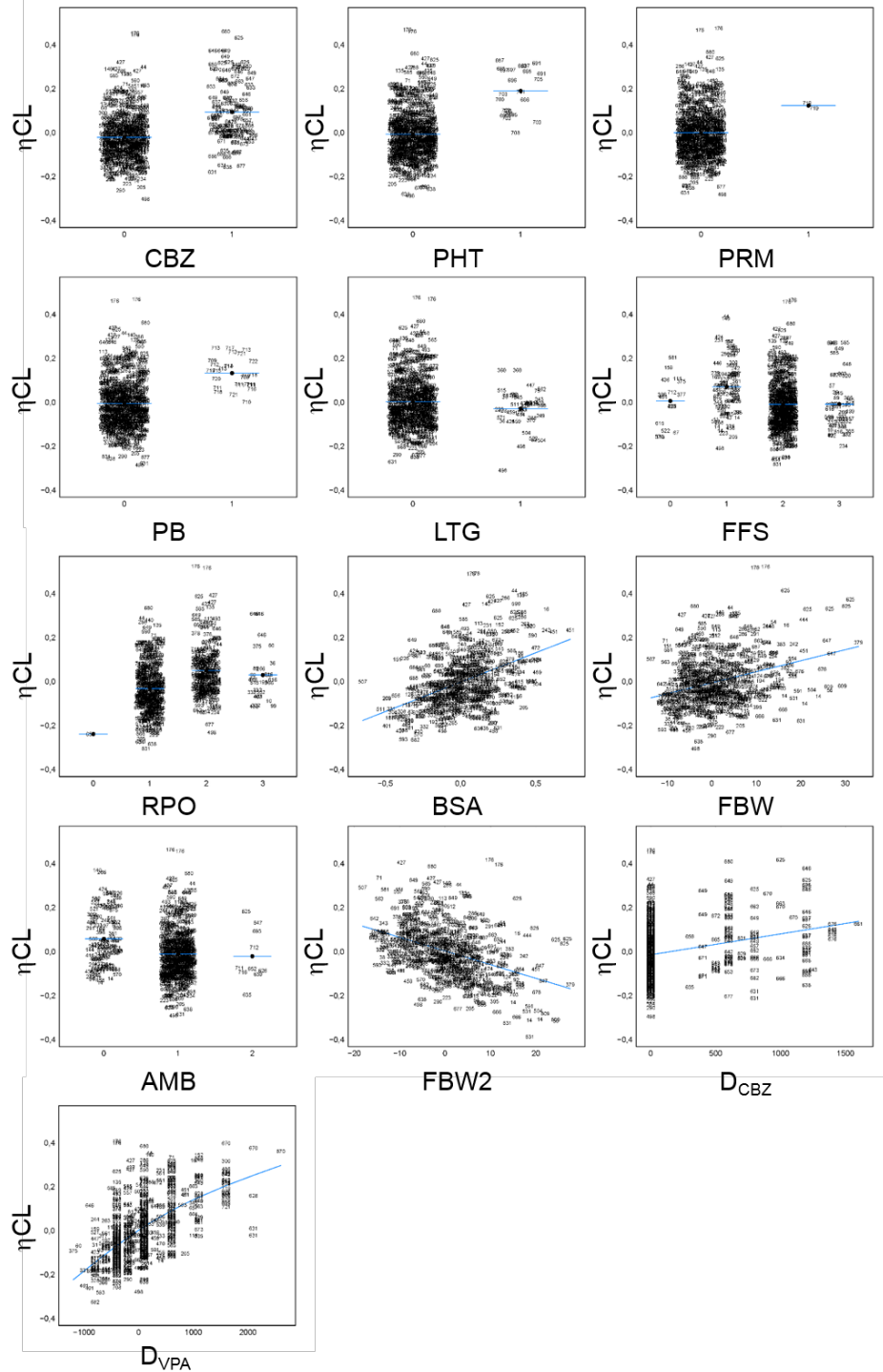


Figura 4.43. Relaciones entre la variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático (η_{CL}) y las covariables del resultado del análisis por GAM.



El proceso de evaluación de la influencia de covariables en el modelo se llevó a cabo mediante el método SCM, como se describe en el apartado 3.3.2.3 del capítulo Materiales y Métodos, mostrándose los resultados obtenidos en la tabla 4.127.

Tabla 4.127a. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		4954,4			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
TBW	Alométrica/mediana	4895,1	-59,3	< 0,05	NO
HGT	Alométrica/mediana	4922,0	-32,4	< 0,05	NO
BSA	Exponencial	4890,5	-63,9	< 0,05	SI
FFM	Alométrica/mediana	4879,4	-75,0	< 0,05	NO
LBW	Alométrica/mediana	4882,8	-71,6	< 0,05	NO
IBW	Alométrica/mediana	4916,0	- 38,4	< 0,05	NO
IBW2	Alométrica/mediana	4922,0	-32,4	< 0,05	NO
FBW	Alométrica/mediana	4937,9	-16,4	< 0,05	NO
FBW2	Alométrica/mediana	4945,5	-8,9	< 0,05	NO
D_{VPA}	Alométrica/mediana	4704,4	-186,1	< 0,05	NO*
D_{CBZ}	Alométrica/mediana	4946,9	56,4	NS	NO
D_{PHT}	Alométrica/mediana	4902,1	11,6	NS	NO
Covariables categóricas					
SEX	Potencial	4879,7	-10,8	< 0,05	SI
CBZ	Potencial	4827,1	-52,6	< 0,05	SI
PHT	Potencial	4801,2	-25,9	< 0,05	SI
PB	Potencial	4785,9	-15,4	< 0,05	SI
LTG	Potencial	4780,1	-5,8	< 0,05	SI
CLB	Potencial	4781,6	1,6	NS	NO
PRM	Potencial	4776,4	-3,7	NS	NO
AMB	Condiciona	4759,2	-20,8	< 0,05	NO*
DEP	Potencial	4778,3	-1,8	NS	NO
Modelo Completo		4780,1			



Tabla 4.127b. Desarrollo del modelo SCM (continuación)

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Proceso de exclusión – <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		4832,0	51,9	< 0,01	SI
PHT		4807,7	27,6	< 0,01	SI
PB		4794,6	14,5	< 0,01	SI
CBZ		4844,2	64,1	< 0,01	SI
SEX		4795,1	15,0	< 0,01	SI
LTG		4785,9	5,8	NS	NO
Modelo final		4785,9	-168,5		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos. * No se incluyen estas covariables por presentaren algún tipo de problema.

4.3.1.18. Modelo final

Una vez desarrollado el modelo, tras el proceso de inclusión y exclusión de covariables, aquellos datos de concentración de fármaco asociados a valores de CWRESI superior o inferior a 4, se consideraron outliers estadísticos, eliminándose de la base de datos. Esta situación no se presentó en ningún dato. Finalmente se probó fijar la VII del V/F al valor más bajo que no presentase problemas en la minimización del modelo. En la tabla 4.128 se recoge la comparación de modelos con la variabilidad estimada y fijada.



Tabla 4.128. Comparación entre modelos con diferentes valores para la variabilidad interindividual de V/F.

	VII _{V/F} estimada*	VII _{V/F} fijada*
OFV	4785,9	4788,1
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
CL/F (L/h)	0,612 (2,6)	0,611 (2,6)
$\theta_{CL, BSA}$	0,560 (15,7)	0,561 (15,1)
$\theta_{CL, SEX}$	0,883 (3,6)	0,885 (3,5)
$\theta_{CL, CBZ}$	1,54 (5,4)	1,55 (5,2)
$\theta_{CL, PHT}$	1,60 (6,8)	1,59 (7,2)
$\theta_{CL, PB}$	1,42 (6,6)	1,42 (7,1)
V/F (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	22,7 (15,6) [26]	23,4 (15,4) [23]
η_V (%)	79,5 (7,7) [50]	63,2 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	21,4 (10,0) [19]	21,7 (10,4) [19]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedición con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).



En la tabla 4.129 recoge detalladamente el modelo final.

Tabla 4.129. Modelo PopPK final de VPA ≥ 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coeficiente	0,611	2,6	----
$\theta_{CL, BSA}$	Exponencial	0,561	15,1	----
$\theta_{CL, SEX}$	Potencial	0,885	3,5	----
$\theta_{CL, CBZ}$	Potencial	1,55	5,2	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,59	7,2	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,42	7,1	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,19	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	***	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	23,4	15,4	23
η_V (%)	VII _{V/F} fijo	63,2	----	----
ε (%)	VRes	21,7	10,4	19

Ecuación que describe el modelo final: CL/F (L/h) = $0,611 \times e^{(0,561 \times (BSA - 1,8))} \times (0,885^{SEX}) \times (1,55^{CBZ}) \times (1,59^{PHT}) \times (1,42^{PB})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedición con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (111)*** Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg).

4.3.1.19. Evaluación del modelo final

La representación de las GOF del modelo base frente a las GOF del modelo final se encuentran recogidas en la figura 4.44.



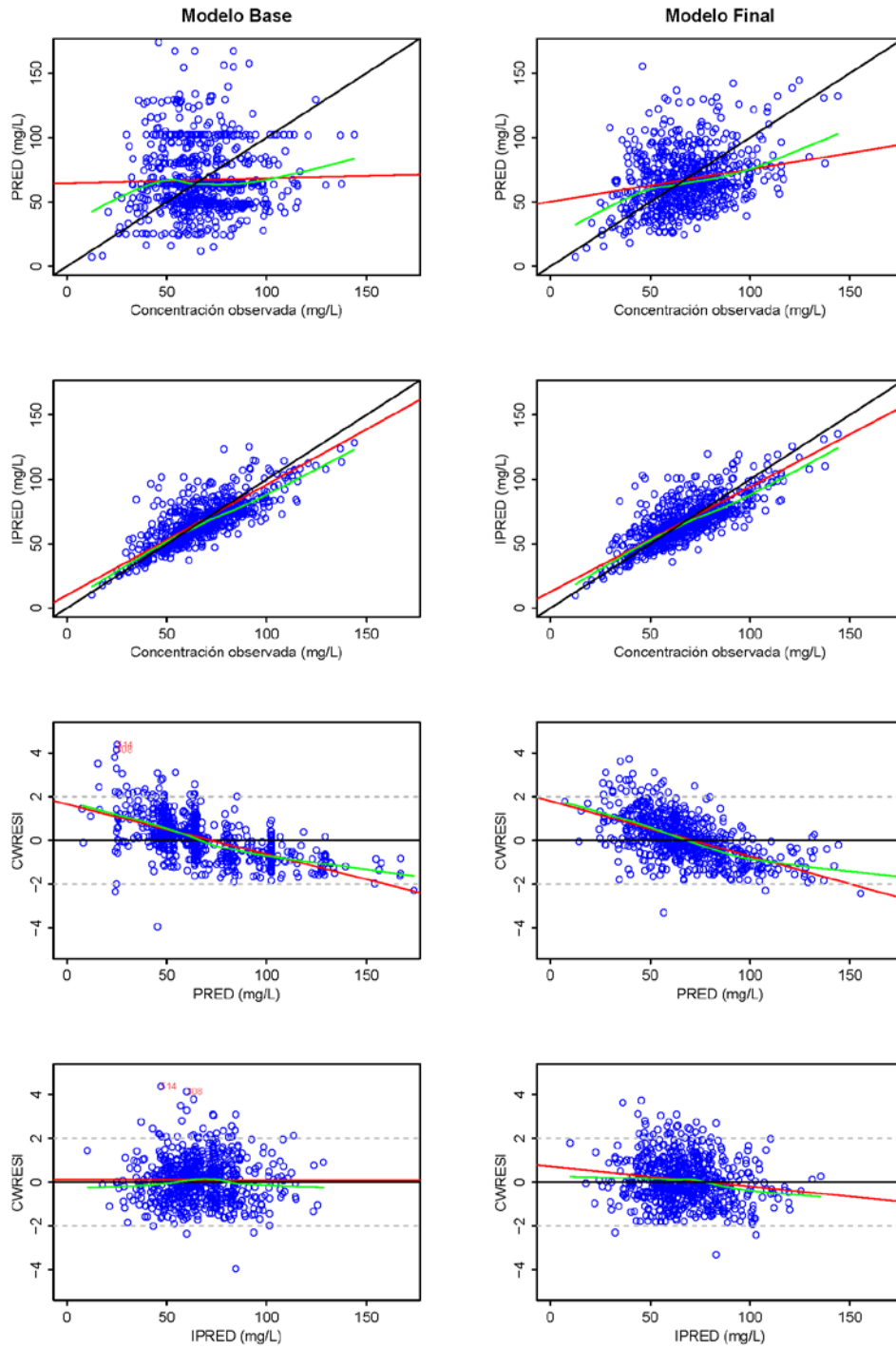


Figura 4.44. Gráficas de bondad de ajuste (GOF) de los modelos base y final.



De nuevo la evaluación interna del modelo se realizó por el método de *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas. El resultado de este análisis se recoge en la tabla 4.130 y en la figura 4.45

Tabla 4.130. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,611	2,6	0,610	0,580 – 0,643	-0,2
$\theta_{CL, BSA}$	0,561	15,1	0,561	0,390 – 0,735	0,0
$\theta_{CL, SEX}$	0,885	3,5	0,886	0,82 – 0,94	0,1
$\theta_{CL, CBZ}$	1,55	5,2	1,55	1,39 – 1,71	0,0
$\theta_{CL, PHT}$	1,59	7,2	1,59	1,36 – 1,85	0,0
$\theta_{CL, PB}$	1,42	7,1	1,43	1,25 – 1,66	0,7
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	23,4	15,4	22,7	18,3 – 26,4	-3,0
Variabilidad residual					
ε (%)	21,7	10,4	22,0	19,5 – 24,7	1,4

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 991. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicación con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



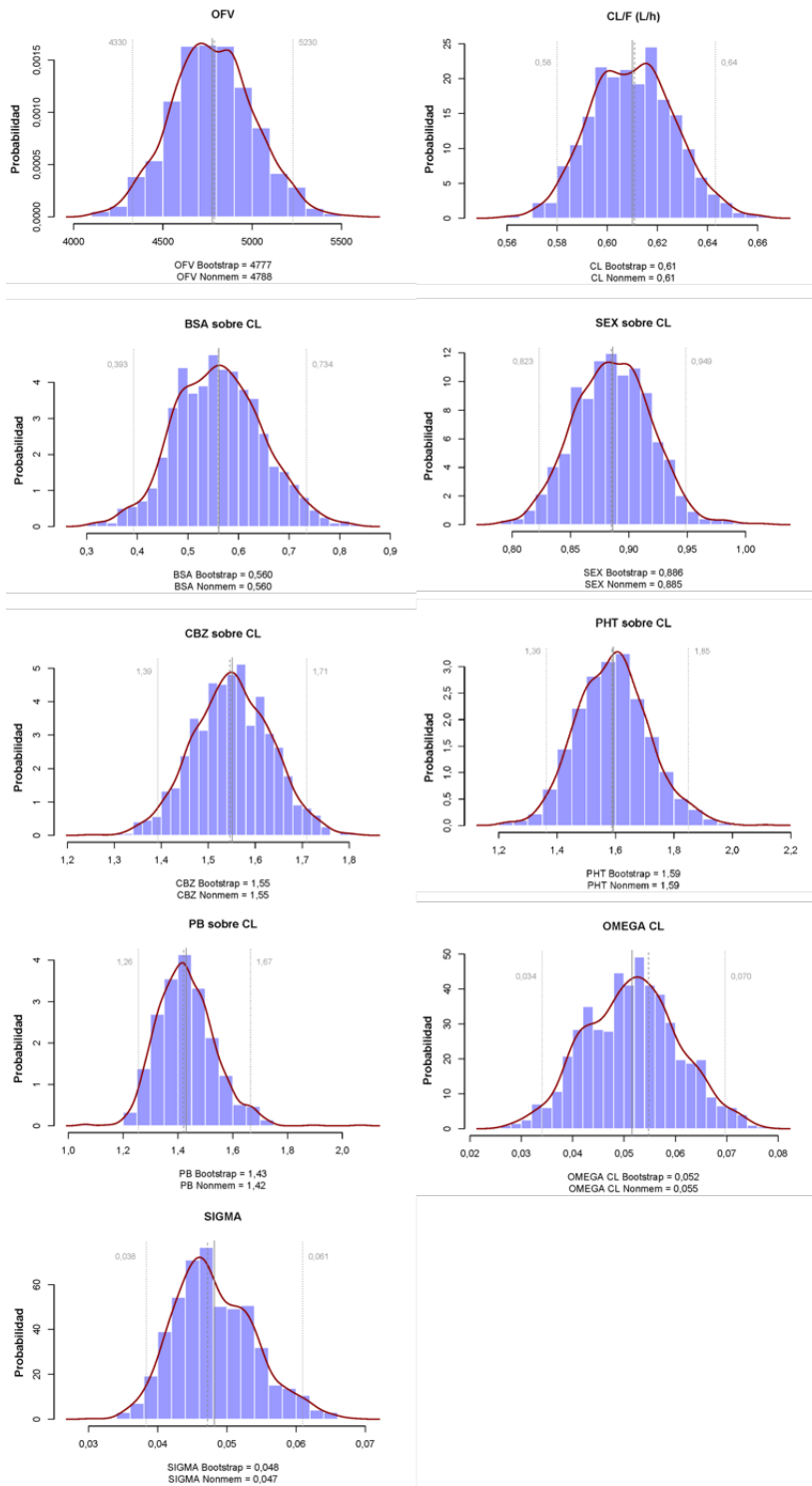


Figura 4.45. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.



Además, este modelo fue validado externamente utilizando una base de datos diferente a la utilizada en el desarrollo del modelo final y adicionalmente mediante la combinación de ambas bases de datos (desarrollo y validación) se comprobó la idoneidad y estabilidad del modelo popPK propuesto.

La tabla 4.131 recoge los parámetros estimados con la base de datos de validación utilizando la estructura el modelo final.

Tabla 4.131. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos validación*
Pacientes	341	492
Observaciones	677	1071
OFV	4788,1	7436,4
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,611 (2,6)	0,658 (2,3)
$\theta_{CL, BSA}$	0,561 (15,1)	0,422 (12,8)
$\theta_{CL, SEX}$	0,885 (3,5)	0,918 (3,1)
$\theta_{CL, CBZ}$	1,55 (5,2)	1,49 (6,7)
$\theta_{CL, PHT}$	1,59 (7,2)	1,63 (10,1)
$\theta_{CL, PB}$	1,42 (7,1)	1,29 (9,2)
θ_V (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	23,4 (15,4) [23]	21,3 (15,8) [27]
η_V (%)	63,2 (FIX)	63,2 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ϵ (%)	21,7 (10,4) [19]	24,6 (9,1) [17]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedición con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedición con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedición con PB sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ϵ = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).



En tabla 4.132 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos de validación.

Tabla 4.132. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		7616,9			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
BSA		7552,0	-64,9	< 0,05	SI
Covariables categóricas					
SEX		7534,7	-17,3	< 0,05	SI
CBZ		7481,5	-53,2	< 0,05	SI
PHT		7447,1	-34,4	< 0,05	SI
PB		7436,4	-10,7	< 0,05	SI
Modelo Completo		7436,4			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		7497,0	60,6	< 0,01	SI
PHT		7473,9	37,6	< 0,01	SI
PB		7447,1	10,7	< 0,01	SI
CBZ		7492,3	55,9	< 0,01	SI
SEX		7448,4	12,0	< 0,01	SI
Modelo final		7436,4	-180,5		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.133 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos de validación mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NON-MEM con el popPK desarrollado.

La tabla 4.134 recoge los parámetros estimados con la base de datos conjunta utilizando la estructura del modelo final.



Tabla 4.133. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos validación	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	8,69	5,30	22,73
MAPE (%)	23,65	17,21	40,89
RMSE (%)	2,63	1,90	3,82

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.

Tabla 4.134. Modelo final con diferentes bases de datos.

	Base datos trabajo*	Base datos conjunta*
Pacientes	341	833
Observaciones	677	1748
OFV	4788,1	12 252,0
Parámetros de efectos fijos – media (RSE %)		
θ_{CL} (L/h)	0,611 (2,6)	0,637 (1,7)
$\theta_{CL, BSA}$	0,561 (15,1)	0,484 (9,4)
$\theta_{CL, SEX}$	0,885 (3,5)	0,910 (2,4)
$\theta_{CL, CBZ}$	1,55 (5,2)	1,51 (4,1)
$\theta_{CL, PHT}$	1,59 (7,2)	1,61 (6,5)
$\theta_{CL, PB}$	1,42 (7,1)	1,32 (6,2)
θ_V (L/kg)	0,19 (FIX)***	0,19 (FIX)***
Variabilidad Interindividual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
η_{CL} (%)	23,4 (15,4) [23]	22,4 (10,7) [25]
η_V (%)	63,2 (FIX)	63,2 (FIX)
Variabilidad Residual – media (RSE %) [<i>shrinkage</i> %]		
ε (%)	21,7 (10,4) [19]	23,7 (7,3) [18]

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo; θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicaación con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicaación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicaación con PB sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual. RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * Minimización exitosa y sin problemas. *** V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47).



En tabla 4.135 se recoge la construcción del modelo de covariables utilizando el modelo estructural del modelo final y la base de datos conjunta.

Tabla 4.135. Desarrollo del modelo SCM.

Efecto sobre el CL/F	Función	OBJ	Δ OBJ	P valor	Modelo
Modelo Base		12 593,4			
Proceso de Inclusión - <i>Forward inclusión</i>					Completo
Covariables continuas					
BSA		12 465,1	- 128,3	< 0,05	SI
Covariables categóricas					
SEX		12 440,0	- 25,1	< 0,05	SI
CBZ		12 331,5	- 108,5	< 0,05	SI
PHT		12 275,1	- 56,4	< 0,05	SI
PB		12 252,0	- 23,1	< 0,05	SI
Modelo Completo		12 252,0			
Proceso de exclusión - <i>Backward elimination</i>					Final
BSA		12 268,5	116,5	< 0,01	SI
PHT		12 313,2	61,2	< 0,01	SI
PB		12 275,1	23,1	< 0,01	SI
CBZ		12 377,1	125,1	< 0,01	SI
SEX		12 273,5	21,6	< 0,01	SI
Modelo final		12 252,0	- 341,4		

OFV= *objective function value*, valor de la función objetivo. NS= no significativo. Covariables descritas en la tabla 3.1 del apartado de Materiales y Métodos.

En la tabla 4.136 se recogen los cálculos de exactitud (MPE) y precisión (MAPE y RMSE), obtenidos de las estimaciones de los parámetros Bayesianos para los individuos de la base de datos conjunta mediante la opción “MAXEVAL=0” del programa NONMEM con el popPK desarrollado.



Tabla 4.136. Resultados del cálculo de exactitud y precisión.

Base datos conjunta	CL/F	IPRED	PRED
MPE (%)	8,57	3,66	14,34
MAPE (%)	24,74	16,17	36,40
RMSE (%)	2,88	1,85	3,94

MPE= *Median Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción. MAPE= *Median Absolute Prediction Error*, Mediana del Error de Predicción Absoluto. RMSE= *Root Mean Squared Prediction Error*, Media de la Raíz Cuadrada del Error.

A pesar de que se mantiene la influencia de la covariable SEX en el modelo construido con la base de datos conjunta, el factor de contribución a la variabilidad del CL/F es inferior al 10 % (tabla 4.134), por lo que se decidió excluir esta covariable del modelo final, al no considerarse clínicamente relevante.

Tabla 4.137. Modelo PopPK final de VLP \geq 15 años.

Parámetro	Función	Estimada	RSE (%)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	Coficiente	0,607	1,2	----
$\theta_{CL, BSA}$	Exponencial	0,552	8,2	----
$\theta_{CL, CBZ}$	Potencial	1,51	4,0	----
$\theta_{CL, PHT}$	Potencial	1,64	6,7	----
$\theta_{CL, PB}$	Potencial	1,34	5,9	----
θ_V (L/kg)	Parámetro fijado*	0,19	----	----
θ_{Ka} (h ⁻¹)	Parámetro fijado**	***	----	----
η_{CL} (%)	VII _{CL/F}	22,8	10,8	25
η_V (%)	VII _{V/F} fija	63,2	----	----
ε (%)	VRes	23,8	7,4	18

Ecuación que describe el modelo Final: CL/F (L/h) = $0,607 \times e^{(0,552 \times (BSA - 1,8))} \times (1,51^{CBZ}) \times (1,64^{PHT}) \times (1,34^{PB})$

θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicación con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; θ_V = valor del volumen; θ_{Ka} = valor de la constante de absorción; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; η_V = variabilidad interindividual sobre el parámetro V; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo. * V/F fijado al valor disponible en bibliografía (47). ** Ka fijado al valor disponible en bibliografía (111)*** Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹ y para el V/F (0,19 L/kg).



En la tabla 4.138 y en la figura 4.46 se recoge el resultado del *bootstrap* no paramétrico con 1000 réplicas utilizando la base de datos conjunta.

Tabla 4.138. Parámetros estimados con el modelo final y por *bootstrap*.

Parámetro	NONMEM		Bootstrap		Sesgo (%)
	Estimada	RSE (%)	Media	I.C. al 95 (%)	
θ_{CL} (L/h)	0,607	1,2	0,607	0,592 – 0,623	0,0
$\theta_{CL, BSA}$	0,552	8,2	0,553	0,465 – 0,646	0,2
$\theta_{CL, CBZ}$	1,51	4,0	1,52	1,41 – 1,65	0,6
$\theta_{CL, PHT}$	1,64	6,7	1,65	1,45 – 1,87	0,6
$\theta_{CL, PB}$	1,34	5,9	1,33	1,17 – 1,51	-0,7
Variabilidad interindividual					
η_{CL} (%)	22,8	10,8	22,8	19,9 – 25,9	0,0
Variabilidad residual					
ε (%)	23,8	7,4	23,7	21,6 – 25,5	-0,4

Bootstrap n=1000 con minimización exitosa y sin problemas= 994. θ_{CL} = valor del aclaramiento; $\theta_{CL, BSA}$ = valor de la influencia de la BSA sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, SEX}$ = valor de la influencia de la SEX sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, CBZ}$ = valor de la influencia de la comedicación con CBZ sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PHT}$ = valor de la influencia de la comedicación con PHT sobre el aclaramiento; $\theta_{CL, PB}$ = valor de la influencia de la comedicación con PB sobre el aclaramiento; η_{CL} = variabilidad interindividual sobre el parámetro CL; ε = variabilidad residual; RSE= *relative standard error*, error estándar relativo; I.C.= intervalo de confianza.



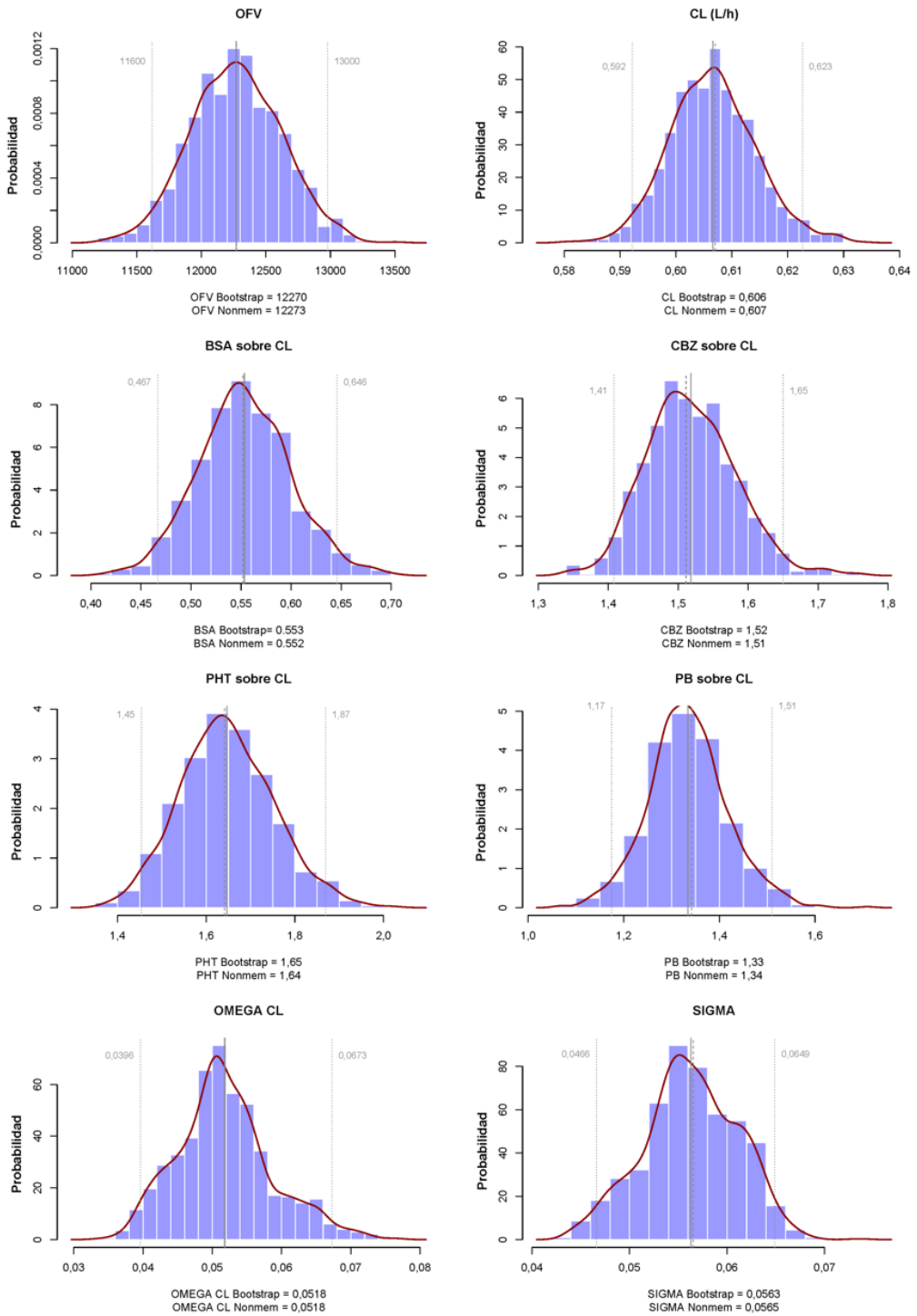


Figura 4.46. Representación gráfica del resultado del análisis por *bootstrap*.





Capítulo 5

Discusión

Los modelos popPK de los FAE son utilizados en la optimización de regímenes posológicos en el tratamiento de la epilepsia. La mayoría de los modelos disponibles fueron desarrollados para la población asiática o serbia, las cuales probablemente presentan algunas diferencias genéticas o culturales, reflejadas en diferentes hábitos (alimentación, fumar, etc.) que pueden tener influencia sobre el comportamiento PK de estos fármacos. La mayoría de los modelos popPK para los FAE en la bibliografía han sido desarrollados con un tamaño de muestra reducido y concretamente los publicados para la población española se remontan a principios de los 90. La experiencia del hospital Clínico Universitario en la TDM de FAE se remonta a la década de los 80, lo que implica la disponibilidad de una elevada cantidad de información que nos ha permitido generar una base de datos en la que se han aplicado unos rigurosos criterios de inclusión y exclusión que garantizan la calidad de los datos que se han utilizado para el desarrollo y validación de popPK de CBZ, PB y VPA.

En general, los modelos publicados que utilizan datos procedentes de la TDM incorporan como covariable que explica parte de la variabilidad del CL/F, la dosis del FAE, al ser esta covariable la única que permitía obtener una distribución aleatoria de las residuales (CWRESI). Este hecho es conocido en bibliografía como “efecto TDM” (101,112,113) ya que es lógico que los pacientes con mayores concentraciones presenten CL/F más bajos que los que presentan concentraciones plasmáticas de fármaco más bajas. La práctica de la TDM al individualizar las dosis de acuerdo a los niveles, da lugar a que éstas estén muy correlacionadas con el CL/F y en consecuencia su incorporación a los modelos popPK mejora significativamente la aleatoriedad de las CWRESI. Sin embargo, si asumimos un comportamiento PK lineal para los fármacos evaluados, la inclusión de la dosis del FAE no debería en ningún caso ser considerada ya que asumiría cambios en el CL/F con la dosis,



premisa incompatible con la linealidad PK. Es de destacar el hecho de que los popPK publicados hasta abril de 2017 no suelen incluir los errores de estimación de los parámetros PK ni el *shrinkage*, información esencial para evaluar la calidad de este tipo modelos.

En este estudio se han desarrollado siete modelos popPK a partir de datos procedentes de la TDM de CBZ, PB y VPA. Ya que habitualmente los valores de concentraciones fueron obtenidos al final del intervalo posológico, en todos los casos se ha procedido a utilizar un modelo PK estructural simplificado: monocompartimental con valores fijados para K_a y V/F , estrategia seguida por otros autores que utilizan el mismo tipo de datos. El modelo estocástico se ajustó en cada caso de acuerdo con los criterios estadísticos descritos en la sección 3.3.2.2 del apartado de Material y Métodos.

El análisis de la posible influencia de las diferentes variables demográficas, antropométricas, analíticas y clínicas sobre el CL/F se realizó por inspección gráfica y mediante GAM, con objeto de seleccionar aquellas que permitieran explicar parte de la VII en dicho parámetro PK. La estrecha correlación entre ciertas covariables demográficas y antropométricas desaconseja su inclusión en el modelo, de manera simultánea. Por ello, siempre que se observase influencia de dos o más de ellas, se optó por seleccionar aquella que produjese una mayor reducción del OFV y/o presentase una más fácil aplicación en la práctica clínica.

4.4. Carbamazepina

El modelo popPK para este FAE desarrollado en un total de 1045 muestras procedentes de 445 pacientes ha permitido considerar, en función de la edad, tres modelos independientes. Ello, fue consecuencia de la inspección de las gráficas de CL/F frente a la edad. El punto de corte para el primer grupo se estableció en los 15 años, edad correspondiente a la pubertad en la cual empiezan a aparecer cambios sexuales que pueden afectar el comportamiento cinético de los FAE. Este resultado está en concordancia con otros modelos popPK previamente publicados (101,114-116). El segundo grupo fue constituido por pacientes adultos de edad entre 16 y 65 años. La edad de 65 años, a partir de la cual los pacientes se incluyeron en el tercer grupo, fue seleccionada por ser la más utilizada para diferenciar entre las poblaciones adulta y geriátrica (117), y de hecho se presenta con frecuencia en otros popPK de CBZ (116,118).



4.4.1. Carbamazepina menores de 15 años

En el modelo estructural, los valores fijados para la K_a y el V/F fueron de $0,65 \text{ h}^{-1}$ y $1,79 \text{ L/kg}$, respectivamente (103). El modelo estocástico finalmente considerado incluye un modelo de error proporcional para la VII y un modelo de error exponencial para la $VRes$ (tabla 4.9 y 4.10).

En el análisis realizado por inspección gráfica y por GAM, las variables AGE (demográfica), TBW, BMI, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW y FBW2 (antropométricas) y D_{CBZ} , D_{VPA} , RPO y LTG (clínicas) mostraron influencia sobre CL/F . En el procedimiento paso a paso (SCM), todas ellas consiguieron reducir el OFV en más de 3,84 puntos ($p < 0,05$), requisito exigido para la inclusión de covariables en el modelo. De entre las variables antropométricas, se seleccionó el IBW2 ya que consiguió la mayor reducción del OFV (73,0 puntos). Las variables clínicas analizadas no superaron los criterios estadísticos que permitirían su entrada en el popPK, con la excepción de la D_{CBZ} la cual baja el OFV en 66,6 puntos, pero además del error metodológico que implicaría su incorporación, eleva el error de estimación de IBW2 del 11 % al 38 % y empeora las GOF (figura 5.1). La aplicación del criterio más restrictivo ($p < 0,01$) que debe realizarse para obtener el modelo final a partir del modelo completo, mantuvo como única covariable sobre CL/F el IBW2. Esta covariable consiguió reducir la VII del CL/F del 21,6 %, estimada en el modelo básico, al 17,4 % (tabla 4.13).



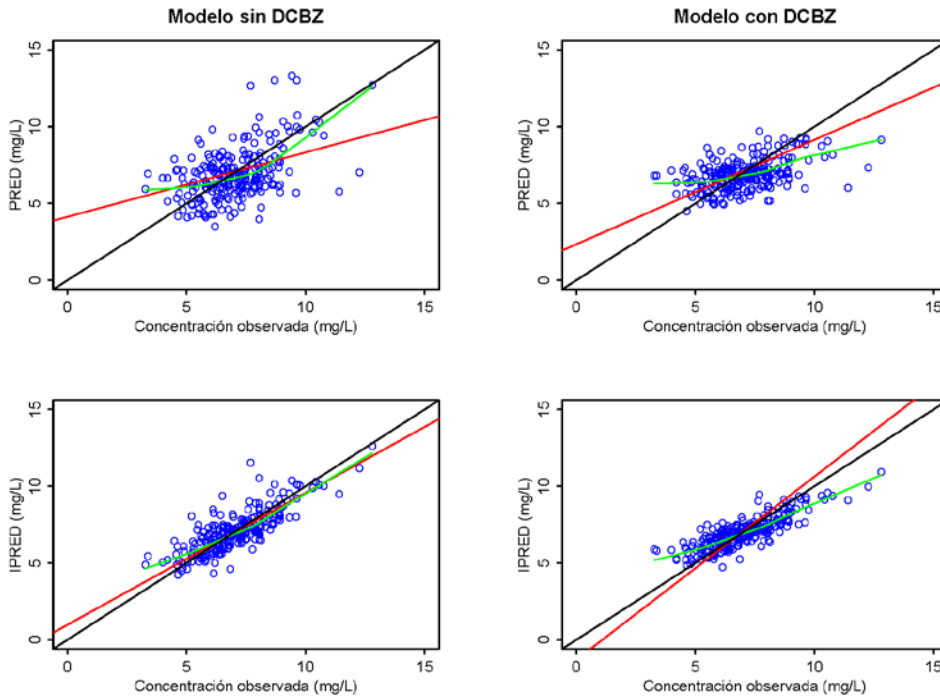


Figura 5.1. Representación de las gráficas de bondad del ajuste de los modelos farmacocinéticos poblacionales sin y con la covariable dosis de carbamazepina (D_{CBZ}).

El parámetro CL/F del modelo final propuesto se ajusta a la siguiente ecuación:

$$CL/F \text{ (L/h)} = 2,33 \times (IBW2 / 41,9)^{0,54}$$

Este modelo presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos ($< 12\%$) y de efectos aleatorios ($< 22\%$), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* ($< 20\%$) (tabla 4.13). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo final.

Actualmente solo hay publicados cuatro modelos popPK de CBZ para la población pediátrica, que han analizado algunas de las covariables evaluadas en nuestro estudio: AGE, TBW, BSA, D_{CBZ} , SEX, RACE, VPA, PHT, PB y LTG (101,116,119,120). La raza, analizada en otros estudios, no procedió ser evaluada en este trabajo, desarrollado en una población caucásica muy homogénea en cuanto a raza. El sexo, como era de prever en los niños y se ha confirmado en los cuatro estudios, no mostró ninguna influencia (figura 5.2) ya que la diferenciación sexual no se produce hasta edades superiores.



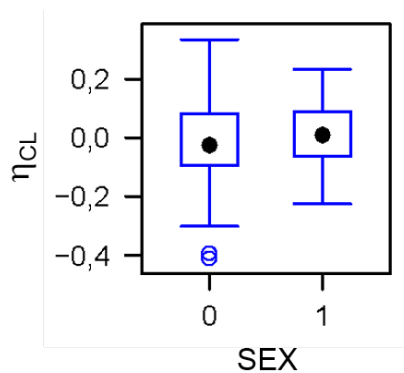


Figura 5.2. Representación de la variabilidad del aclaramiento (η_{CL}) frente al sexo del paciente (SEX), 0= varón y 1=mujer.

Los popPK de CBZ para niños de la bibliografía (101,116,119,120) incluyen también una variable antropométrica (TBW o BSA) o demográfica (AGE). Estas covariables también analizadas en nuestro estudio, produjeron menores reducciones del OFV que la IBW2, incorporada en el modelo.

La escasez de datos de tratamientos en régimen de politerapia, práctica cada vez menos utilizada, especialmente en pediatría, nos impidió analizar su influencia. No obstante un 11 % de las muestras correspondían a la biterapia con VPA, lo que permitió su análisis, no encontrándose ninguna influencia, resultado concordante con el modelo publicado por Gray et al. (1998) (120).

La comparación de los valores del parámetro CL/F con los previamente publicados (tabla A5.1 de Anexos) se realizó estimándolo con nuestro modelo para un paciente con las características medianas de las covariables analizadas en nuestra población (AGE=9,8, TBW= 33,5 kg, BSA= 1,1 m², IBW2=41,9 kg y D_{CBZ}= 500 mg). El valor estimado para CL/F (2,33 L/h) fue próximo al estimado con otros popPK de la bibliografía comprendidos entre 1,79-2,76 L/h (101,116,119,120). Solo el modelo desarrollado por Gray et al (1998) (120) presentó un valor notablemente distinto (4,07 L/h), lo que podría atribuirse a las diferencias genéticas y culturales entre la población española y las poblaciones india y africana, utilizadas en ese estudio.

Una etapa importante, una vez obtenido el modelo poblacional final es su evaluación con el fin de conocer su capacidad descriptiva y predictiva. Debido a la ausencia de



datos durante el periodo dedicado al reclutamiento de muestras para la validación externa, nuestro modelo fue evaluado, exclusivamente, mediante una validación interna por el método de *bootstrap* no paramétrico. Como se observa en la tabla 4.14 del apartado de Resultados, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un *bootstrap* de 1000 replicados, lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final.

4.4.2. Carbamazepina de 15 a 65 años

En el modelo estructural, los valores fijados para la K_a y el V/F fueron de $0,65 \text{ h}^{-1}$ y $1,20 \text{ L/kg}$, respectivamente (103,104). El modelo estocástico finalmente considerado incluye un modelo de error exponencial tanto para la V_{II} como para la V_{Res} (Tabla 4.18 y 4.19).

En el análisis realizado por inspección gráfica y por GAM las variables SEX (demográfica), HGT (antropométrica), D_{CBZ} , D_{PB} , D_{PHT} , D_{VPA} , PB, PHT, CLB, VPA, VIG, OMC y RPO (clínicas) y TNL (analítica) mostraron influencia sobre CL/F. Introducidas paso a paso (SCM), todas ellas redujeron el OFV en más de 3,84 puntos ($p < 0,05$), requisito exigido para la inclusión en el modelo. Tras este primer paso solo las covariables PB, PHT y VPA fueron capaces de cumplir este criterio sin presentar otros problemas de modelado. Sin embargo, su incorporación en forma cuantitativa expresada como dosis administradas (D_{PB} , D_{PHT} y D_{VPA}) presentó elevados errores de estimación: 67 %, 63 % y 36 %, respectivamente. La covariable RPO redujo el OFV en 73,6 puntos (para 4 grados de libertad), pero este modelo no fue capaz de determinar los errores de estimación. La aplicación del criterio más restrictivo ($p < 0,01$) que debe realizarse para obtener el modelo final a partir del modelo completo, mantuvo la influencia de la administración conjunta de PB, PHT y VPA, responsable de reducir la V_{II} del CL/F del 33,3 %, estimada en el modelo básico, al 27,9 %. Estos tres fármacos coadministrados con CBZ manifiestan un efecto inductor cuya magnitud se ha estimado en 42 %, 58 % y 15 %, respectivamente. El efecto inductor de PB y PHT es bien conocido y está ampliamente documentado y los valores encontrados están de acuerdo con los publicados por Milovanovic et al. 2011 (116) y Rambeck et al. 1987 (citado por Patsalos (47)) para PB, y por Jiao et al. 2004 (121) y Rambeck et al. 1987 (citado por Patsalos (47)) para PHT. En cuanto a la influencia de VPA es más controvertida ya que manifiesta con frecuencia un claro efecto inhibitor (47), aunque los modelos popPK publicados muestra una influencia cuali y cuantitativa similar a la encontrada en nuestro estudio



(108,121,122). La tabla (tabla 4.22) recoge los valores de los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final de CBZ en pacientes mayores de 15 años.

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en el apartado de Material y Métodos (sección 3.3.2.4).

Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para el parámetro PK CL/F muestran el bajo sesgo y la buena precisión de la capacidad predictiva del modelo (MPE= 5,6 %, MAPE= 23,7 % y RMSE= 2,8 %). Dichos parámetros muestran el mismo comportamiento para otros indicadores como las IPRED y las PRED (tabla 4.26)

Respecto a la validación interna, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un bootstrap de 1000 replicados (tabla 4.23), lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final, puesta de manifiesto con la validación externa.

La adecuada validación externa del modelo nos ha permitido combinar las bases de datos (validación + desarrollo) para obtener un modelo definitivo más robusto, cuya la ecuación para el parámetro CL/F del modelo final propuesto ha sido la siguiente:

$$\text{CL/F (L/h)} = 3,12 \times (1,42^{\text{PB}}) \times (1,58^{\text{PHT}}) \times (1,15^{\text{VPA}})$$

donde PB, PHT y VPA toman el valor de 0 y 1 en ausencia o presencia de medicación con estos fármacos. Como era de prever, tanto la estructura, como los parámetros fijos de la ecuación de CL/F son similares al modelo final inicial.

Este modelo presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos (< 7 %), de efectos aleatorios (< 9 %), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* (< 21 %) (tabla 4.31), resultados que avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

La comparación de los valores del parámetro CL/F con los previamente publicados (tabla A5.1. de Anexos) se realizó estimándolo con nuestro modelo para un paciente con las características medianas de las covariables mostradas en nuestra población (AGE=35,7 años, TBW= 67,0 kg, BSA= 1,8 m² y D_{CBZ}= 800 mg). El valor estimado para CL/F (3,12 L/h) fue próximo al estimado con otros popPK de la bibliografía comprendidos entre 3,49 –



3,55 L/h (116,123). Sin embargo los valores calculados para CL/F con otros modelos publicados variaron ampliamente: 0,88 L/h – 4,79 L/h. (104,114,124-127).

Estas diferencias podrían atribuirse a diferentes circunstancias, entre otras, la inclusión de la dosis de CBZ en el modelo (124,127), la diferente procedencia étnica (114), el pequeño tamaño de población utilizada (104) y la fiabilidad en la estimación de algunos de ellos (126).

4.4.3. Carbamazepina mayores de 65 años

En la población geriátrica (> 65 años) se mantiene el mismo modelo estructural que para las otras 2 poblaciones de niños y adultos, fijando tanto la K_a como el V/F a valores de referencia bibliográfica previamente descritos en la población adulta (103,104). El modelo estocástico finalmente considerado incluye un modelo de error exponencial tanto para la VII como para la VRes (tablas 4.35 y 4.36).

Diversas covariables antropométricas (TBW, BSA y FBW2), clínicas (D_{CBZ} , D_{PHT} , D_{PB} , D_{VPA} , PB, PHT, CLB, DEP y RPO) y analíticas (TNL) mostraron mantener una relación con la VII del CL/F en la inspección gráfica o en el análisis por GAM. Sin embargo tras el primer paso del proceso de inclusión (SCM), ninguna de las covariables antropométricas probadas cumplió con el requisito de disminuir el OFV más de 3,84 puntos ($p < 0,05$). Las variables clínicas D_{CBZ} , D_{PHT} , D_{PB} , PB, PHT y RPO sí cumplieron dicho requisito, aunque únicamente se incluyeron en el modelo completo las covariables cualitativas de comedicación con PB y PHT, ya que D_{PHT} , D_{PB} presentaron un error de estimación elevado de 37 % y 78 %, respectivamente. La covariable RPO (con 3 grados de libertad) redujo el OFV en solo 7,59 puntos, no alcanzando los 7,81 requeridos para alcanzar la significación estadística ($p < 0,05$), por lo que no fue incluida en el modelo completo.

La aplicación del criterio más restrictivo ($p < 0,01$) que debe realizarse para obtener el modelo final, mantuvo las dos covariables del modelo completo (PB y PHT), las cuales consiguieron reducir la VII del CL/F de 42,3 % a 36,6 %. Ambos fármacos coadministrados con CBZ manifiestan un efecto inductor cuya magnitud se ha estimado en 48 % y 64 %, respectivamente. Este efecto inductor está bien documentado y los valores estimados están de acuerdo con los publicados por Milovanovic et al. 2011 (116) y Rambeck et al. 1987 (citado por Patsalos (47)) para PB, y por Jiao et al. 2004 (121) y Rambeck et al. 1987 (citado por Patsalos (47)) para PHT.



Hasta la fecha solo existen publicados dos modelos popPK de CBZ para la población geriátrica, que analiza: AGE, TBW, BMI, BSA, IBW, LBW, D_{CBZ} , SEX, RACE y PB (118,128). Las mismas evaluadas en nuestro estudio, excepto la raza dado que este trabajo se desarrolla en una población de raza caucásica muy homogénea;

A diferencia de estos modelos, pudimos describir el efecto de la comedición concomitante con PHT y PB. La influencia de la comedición con estos FAE fue similar a la descrita en pacientes adultos y concordante con los datos de bibliografía 33% para PB y 44% para PHT (47), aunque el efecto inductor que se observó en nuestro modelo fue más acentuado para ambos FAE (48 % para PB y 56 % para PHT). La tabla 4.39 recoge los valores de los parámetros de efectos fijos y aleatorios obtenidos para el modelo final de CBZ para este grupo de pacientes.

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en el apartado de metodología (sección 3.3.2.4). Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para el parámetro PK CL/F muestran bajo sesgo (MPE= 26,8 %) y en cuanto a la precisión de la capacidad predictiva (MAPE= 29,2 % y RMSE= 3,1 %) se observan resultados contradictorios, ya que si bien RMSE es adecuado, el valor de MAPE se considera más elevado del considerado como aceptable (< 25 %). Dichos parámetros muestran el mismo comportamiento para las PRED, mientras que los resultados de las IPRED son aceptables tanto para el sesgo como la precisión (tabla 4.43).

Sin embargo en la validación interna las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un *bootstrap* de 1000 replicados (tabla 4.40), lo que avala la adecuada capacidad descriptiva del modelo final.

Como consecuencia de la aceptable validación externa ambas bases de datos (validación + desarrollo) se combinaron para obtener un modelo definitivo más robusto, cuya ecuación para el parámetro CL/F del modelo final propuesto, similar cuali y cuantitativamente al inicialmente desarrollado, ha sido la siguiente:

$$CL/F (L/h) = 2,50 \times (1,48^{PB}) \times (1,64^{PHT})$$

donde PB y PHT toman el valor de 0 y 1 en ausencia o presencia de comedición con estos fármacos, respectivamente.

Este modelo combinado presenta una estructura muy similar al propuesto para los pacientes adultos menores de 65 años, salvo por la presencia de la comedición con VPA



que no pudo ser incluida por falta de representatividad de esta covariable en los pacientes geriátricos. Desde el punto de vista cuantitativo el valor base de CL/F es aproximadamente un 20 % inferior en estos pacientes, lo cual es acorde con las características fisiológicas de esta población.

El modelo propuesto presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos (< 10 %), de efectos aleatorios (< 18 %), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* (< 27%) (tabla 4.48). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

La comparación de los valores de CL/F con los previamente publicados (tabla A5.1. de Anexos) se realizó estimándolo con nuestro modelo para un paciente con las características medianas de las covariables mostrada en nuestra población (AGE=73,9 años, TBW= 65,8 kg y D_{CBZ}= 600 mg). El valor estimado por nuestro modelo para el parámetro PK CL/F fue próximo, 2,50 L/h vs. 2,06 L/h, al estimado por el modelo de Battino et al. 2003 (118) pero diferente al estimado por el modelo de Punyawudho et al. 2012 (128), un 44 % superior al estimado en nuestro modelo (3,59 L/h), que puede ser consecuencia de las diferencias genética y culturales entre la población española y la americana.

La figura 5.3 presenta los perfiles PK medios de las 3 poblaciones consideradas en nuestro estudio, pediátrica, adulta y geriátrica, tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de CBZ normalizada por el peso. En ella puede observarse las significativas diferencias en la evolución de las concentraciones plasmáticas de CBZ, consecuencia de los diferentes valores de CL/F estimados en estas poblaciones.



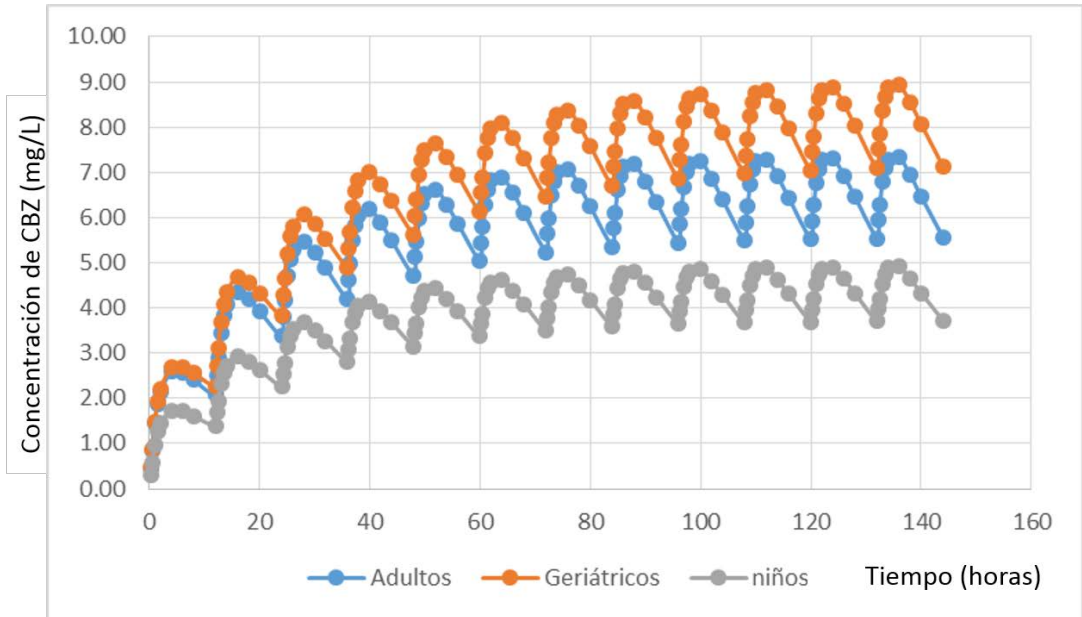


Figura 5.3. Perfiles farmacocinéticos medios de las 3 poblaciones consideradas en nuestro estudio, pediátrica, adulta y geriátrica, tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de CBZ normalizada por el peso.

Fenobarbital

El modelo popPK desarrollado para PB se limitó a los pacientes mayores de 15 años al no disponerse de datos suficientes (figura 4.20) para abordar un estudio de modelización con garantías en la población pediátrica. El punto de corte se estableció en los 15 años, edad correspondiente a la pubertad en la cual empiezan a aparecer cambios sexuales que pueden afectar el comportamiento cinético de PB, de acuerdo además con otros popPK como el publicado por Marsot et al. (2017) (129) que considera la población pediátrica hasta los 16 años. El rango de edad de los pacientes incluidos en el modelo fue de 15,6 a 92,0 años, en el cual se aprecia una tendencia a la reducción del CL/F con la edad, aunque no llega a ser significativa (figura 5.4).



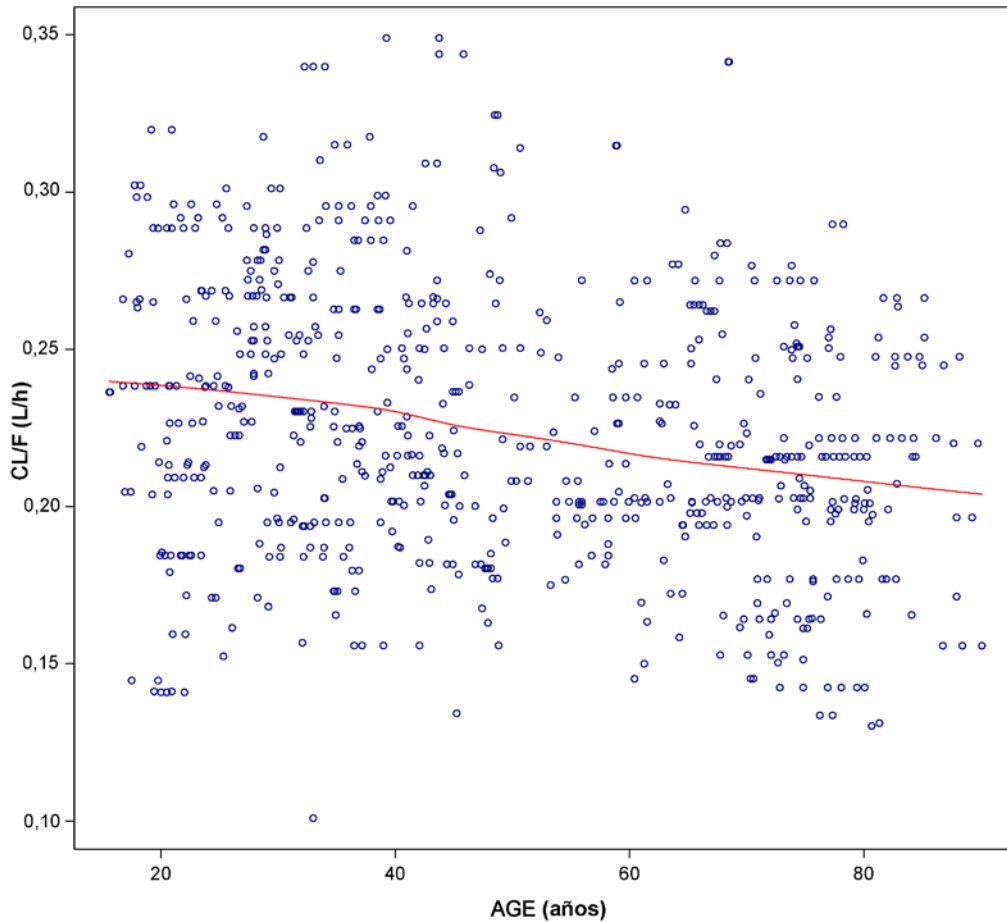


Figura 5.4. Representación del aclaramiento plasmático de fenobarbital (CL/F) frente a la edad (AGE).

En el modelo estructural, los valores fijados para la K_a y el V/F fueron de $3,0 \text{ h}^{-1}$ y $0,61 \text{ L/kg}$, respectivamente (47,109). El modelo estocástico finalmente considerado incluye un modelo de error exponencial para las V_{II} y V_{Res} (tabla 4.58 y 4.59).

La variabilidad del CL/F fue inicialmente estimada en un 23,9 %. El análisis de diferentes variables demográficas (AGE y SEX), antropométricas (TBW, HGT, BSA, FFM,



LBW, IBW, IBW2, BMI, FBW y FBW2), clínicas (D_{PB} , CBZ, PHT, VPA, OXC, FFS y RPO) y analíticas (TNL) sobre este parámetro, realizado por inspección gráfica y análisis por GAM, mostró una cierta influencia de estas covariables sobre él.

De todas las variables demográficas y antropométricas que, en la inclusión paso a paso (SCM), cumplieron el criterio estadístico de reducir el OFV en más de 3,84 puntos ($p < 0,05$), se seleccionó para formar parte del modelo completo la BSA ya que consiguió la mayor reducción del OFV (16,4). Entre las variables clínicas probadas la comedición con PHT y VPA y RPO superaron el primer paso de la metodología SCM. Las dos primeras se incluyeron en el modelo completo, mientras que RPO se excluyó debido a que el valor estimado para esta covariable no influyó significativamente en el valor de CL/F, ni consiguió reducir su VII. La variable analítica, TNL, representó menos de 8 % de influencia sobre el parámetro, lo que se considera sin relevancia clínica y por ello, no se incluyó en el modelo completo. El refinamiento del modelo ($p < 0,01$) mantuvo las covariables BSA, PHT y VPA que fueron responsables de reducir la VII del CL/F un 14,7 % (tabla 4.62).

PHT y VPA coadministrados con PB manifiestan un efecto inhibitor cuya magnitud se ha estimado en 18 % y 29 %, respectivamente. Aunque la inhibición del metabolismo de PB por parte de VPA es bien conocida y documentada, el efecto de PHT es más controvertido, ya que este fármaco puede actuar por su conocido efecto inductor, sin embargo también se sabe de su capacidad competitiva por los mismos sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de PB, por lo que la interacción puede mostrarse en ambos sentidos. Nuestros resultados están de acuerdo con los publicados por Yukawa et al. (2006) (130) y Guelen et al. 1975 (131) para PHT, y por Yukawa et al. 1998 (132) y Kapetanovic et al. 1981 (citado por Patsalos (47)) para VPA.

Los dos modelos popPK publicados para población adulta de PB, analizan: AGE, TBW, BSA, SEX, D_{CBZ} , D_{VPA} , PHT_{conc} , TPM, LTG y GEN (109,130). De estas covariables, únicamente no hemos analizado en nuestro estudio las covariables GEN, por carecer de información genética de los pacientes y PHT_{conc} por no estar disponible para todos los pacientes de nuestro estudio.

Como ya se comentó, de las variables antropométricas se seleccionó finalmente la BSA, frente al TBW, por conseguir la mayor reducción en el OFV (16,4 vs 14,1) y un menor error de estimación. Otros autores incluyen como medida del tamaño corporal el TBW (130) o ninguna (109). Además, a diferencia de los modelos popPK propuestos por estos autores, el nuestro incluye la contribución a la VII del CL/F de la comedición concomi-



tante tanto con VPA como con PHT, resultados concordantes con los efectos sobre los sistemas enzimáticos responsables de su metabolismo reportados en la bibliografía (47).

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en los apartados de Materiales y Métodos (sección 3.3.2.4). Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para el parámetro PK CL/F muestran el bajo sesgo y la buena precisión de la capacidad predictiva del modelo (MPE= 2,5 %, MAPE= 20,0 % y RMSE= 2,6 %). Dichos parámetros muestran el mismo comportamiento para otros indicadores como las IPRED y PRED (tabla 4.66)

Respecto a la validación interna, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un *bootstrap* de 1000 replicados (tabla 4.63), lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final, puesta de manifiesto con la validación externa.

En consecuencia, ambas bases de datos (validación + desarrollo) se combinaron para obtener un modelo definitivo, cuya ecuación para el parámetro CL/F del modelo final propuesto ha sido la siguiente:

$$\text{CL/F (L/h)} = 0,236 + (0,115 \times (\text{BSA} - 1,7)) \times (0,822^{\text{PHT}}) \times (0,711^{\text{VPA}})$$

donde PHT y VPA toman el valor de 0 y 1 en ausencia o presencia de comedicación con estos fármacos.

El modelo propuesto presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos (< 12 %) y efectos aleatorios (< 13 %), y en la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* (< 21 %) (tabla 4.71). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

La comparación de los valores de este parámetro con los previamente publicados (tabla A5.2. de Anexos) se realizó estimándolo con nuestro modelo para un paciente de TBW= 66,0 kg y BSA=1,7 m². El valor calculado para CL/F (0,23 L/h) fue próximo al estimado con los otros dos popPK de la bibliografía: 0,30 L/h y 0,31 L/h estimados por Yukawa et al. 2006 (130) y Vucicevic et al. 2015 (109), respectivamente.

La figura 5.5 presenta los perfiles PK medios de PB en monoterapia y asociado a PHT y VPA tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de PB normalizada por el peso. En ella puede observarse las significativas diferencias en la evolu-



ción de las concentraciones plasmáticas de PB, consecuencia de los diferentes valores de CL/F estimados en presencia de los inhibidores PHT y VPA.

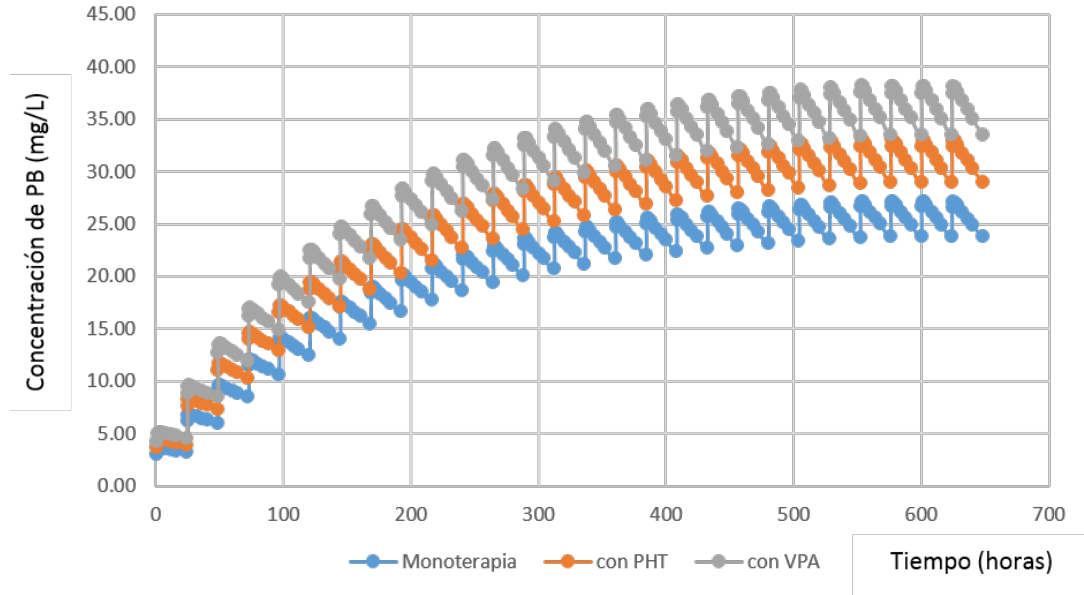


Figura 5.5. Perfiles farmacocinéticos medios de PB en monoterapia y asociado a fenitoína (PHT) y ácido valproico (VPA) tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de PB normalizada por el peso.

4.5. Ácido valproico

El modelo popPK para este FAE desarrollado en una amplia base de datos, ha permitido considerar, en función de la edad, tres modelos independientes. Ello, fue consecuencia de la inspección de las gráficas de CL/F frente a la edad. El punto de corte para el primer grupo se estableció en los 5 años, no reportado por ningún otro estudio, pero muy aparente en la gráfica de CL/F frente a edad (figura 4.28). El segundo modelo se desarrolla con los datos de pacientes entre 5 y 14 años, edad correspondiente a la pubertad, en la cual empiezan a aparecer cambios sexuales que pueden afectar el comportamiento cinético de este fármaco. Este argumento es compartido por la mayoría de los modelos popPK publicados y recogidos en la tabla A5.3. de Anexos (105,107,112,133-136). El tercer modelo se



construyó a partir de datos procedentes de pacientes adultos de edad comprendidas entre 15 y 82 años.

4.5.1. Ácido valproico menores de 5 años

En el modelo estructural, los valores fueron fijados para la Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: $0,9 \text{ h}^{-1}$; comprimido gastro-resistente: $3,4 \text{ h}^{-1}$ y crono: $19,7 \text{ h}^{-1}$) y de $0,3 \text{ L/kg}$ para el V/F (47,111). El modelo estocástico finalmente considerado incluye modelos de error proporcional para la VII y exponencial para la VRes (tablas 4.88 y 4.89).

El análisis de diferentes variables demográficas (AGE), antropométricas (TBW, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW y FBW2), clínicas (D_{VPA} , TPM, LTG, FFS y RPO) y analíticas (TNL) sobre este parámetro realizado por inspección gráfica y GAM, mostró una cierta influencia de dichas covariables sobre él. En un primer paso, todas las covariables demográficas y antropométricas probadas redujeron el OFV en más de 3,84 puntos, requisito exigido ($p < 0,05$) para la inclusión de covariables en el modelo. De todas ellas, las correspondientes al peso magro (FFM y LBW) consiguieron la mayor reducción en el OFV, sin embargo la elevada liposolubilidad del VPA que conduce a su distribución en la totalidad del organismo, no aconseja su inclusión en el modelo. Por ello se optó por seleccionar el TBW, frente a estas y a la BSA, ya que fue la covariable que proporcionó los menores errores de estimación y *shrinkage* con valor más bajo, y es más accesible y empleada en la práctica clínica pediátrica, al ser una variable observada que no requiere un cálculo adicional. El refinamiento del modelo, aplicando un criterio más restrictivo ($p < 0,01$) mantuvo esta única covariable sobre CL/F, la cual fue responsable de reducir la VII del CL/F del 21,2 % al 17,8 % y la VRes del 28,8 % al 25,0 % (tabla 4.92).

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en el apartado de Materiales y Métodos (sección 3.3.2.4). Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para el parámetro PK CL/F muestra bajo sesgo (MPE= -9,9 %) y en cuanto a la precisión de la capacidad predictiva (MAPE= 26,2 % y RMSE= 4,2 %) se observan resultados contradictorios, ya que si bien RMSE es adecuado, el valor de MAPE se considera más elevado de lo deseable ($< 25 \%$). Dichos parámetros muestran el mismo comportamiento para otros indicadores como las IPRED y PRED (tabla 4.96).



Sin embargo en la validación interna, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un *bootstrap* de 1000 replicados (tabla 4.93), lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final.

En consecuencia, ambas bases de datos (validación + desarrollo) se combinaron para obtener un modelo definitivo más robusto, cuya ecuación para el parámetro CL/F del modelo final ha sido la siguiente:

$$\text{CL/F (L/h)} = 0,236 \times e^{(0,061 \times (\text{TBW} - 15))}$$

El modelo propuesto presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos (< 9 %), de efectos aleatorios (< 23 %), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* (< 35 %) (tabla 4.101). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

En relación a este modelo cabe destacar el hecho de ser el primero propuesto para esta población infantil tan vulnerable. A pesar de los buenos resultados de la validación externa sería aconsejable su utilización prospectiva para confirmar su aplicabilidad en un contexto clínico más amplio.

4.5.2. Ácido valproico de 5 a 15 años

En el modelo estructural, los valores fueron fijados para la Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹; comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹) y con un valor de 0,3 L/kg para el V/F (47,111). El modelo estocástico finalmente considerado incluye modelos de error proporcional para la VII y exponencial para la VRes (tablas 4.106 y 4.107).

La variabilidad del CL/F fue inicialmente estimada en un 22,4 %. En el análisis realizado por inspección gráfica y por GAM las variables demográficas (AGE), antropométricas (TBW, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW y FBW2) y clínicas (D_{VPA}, PB, CBZ, ESM, TPM, RPO, FFS, DEP y DOT) mostraron influencia sobre CL/F. La inclusión de estas covariables paso a paso (SCM), cumplió en todos los casos el requisito de reducir el OFV en más de 3,84 puntos (p<0,05). De todas ellas, el peso magro (LBW) consiguió la mayor reducción en el OFV, sin embargo de acuerdo con las consideraciones ya comentadas respecto a la elevada liposolubilidad del VPA se optó por seleccionar el BSA, covaria-



ble que proporcionó los menores errores de estimación y *shrinkage* con valor más bajo. Entre las variables clínicas probadas la comedición con CBZ y ESM y la FFS superaron el primer paso de la metodología SCM. Las dos primeras se incluyeron en el modelo completo, mientras que la FFS se excluyó debido a los elevados errores de estimación, del orden de los 200 %. El refinamiento del modelo ($p < 0,01$) excluyó la covariable ESM y mantuvo BSA y CBZ sobre CL/F, las cuales fueron responsables de reducir la VII del CL/F del 22,4 % al 20,7 % y la VRes del 23,1 % al 19,6 % (tabla 4.110). La CBZ coadministrada con VPA manifiesta un efecto inductor cuya magnitud se ha estimado en un 40 %. Este efecto inductor está de acuerdo, cuali y cuantitativamente, con los resultados publicados por Ding et al. 2015 (105), Jankovic et al. 2010 (133), Serrano et al. 1999 (112) y Panesar et al. 1989 (citado por Patsalos (47)).

En los modelos publicados, la covariable demográfica o antropométrica incluida es AGE o TBW (105,112,115,133,134,137,138). Ambas covariables fueron analizadas en nuestro estudio, a pesar de que ambas consiguieron una importante reducción en el OFV (101,1 y 125,5 puntos, respectivamente), en ambos casos el valor fue inferior al logrado con la introducción de la covariable BSA (133,5 puntos).

A diferencia del modelo de Correa et al. 2008 (115), no pudimos describir el efecto de la comedición concomitante con PB, por la ausencia de pacientes con esta terapia combinada, que refleja el desuso de estas biterapias en este grupo de edad. Por otro lado, en concordancia con la bibliografía se ha demostrado una influencia similar de CBZ sobre el CL/F de VPA (47,105,112).

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en el apartado de Materiales y Métodos (sección 3.3.2.4). Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para CL/F muestran el bajo sesgo y la buena precisión de la capacidad predictiva del modelo (MPE= 9,7 %, MAPE= 21,6 % y RMSE= 2,5 %). Dichos parámetros presentan el mismo comportamiento para las IPRED, mientras que para las PRED se obtienen valores de MPE y MAPE, más elevados que los considerados aceptables (tabla 4.114).

Además en la validación interna, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC al 95 % de los obtenidos a partir de un bootstrap de 1000 replicados (tabla 4.111), lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final.



En consecuencia, ambas bases de datos (validación + desarrollo) se combinaron para obtener un modelo definitivo, cuya ecuación para el parámetro CL/F del modelo final ha sido la siguiente:

$$\text{CL/F (L/h)} = 0,401 \times e^{(0,655 \times (\text{BSA} - 1,2))} \times (1,40^{\text{CBZ}})$$

donde CBZ toma el valor de 0 y 1 en ausencia o presencia de comedicación con este fármaco.

El modelo propuesto presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos (< 9 %), de efectos aleatorios (< 16 %), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de shrinkage (= 22 %) (tabla 4.119). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

La comparación de los valores de CL/F con los previamente publicados (tabla A5.3. de Anexos) se realizó estimándolo con nuestro modelo para un paciente con las características medianas de las covariables mostradas en nuestra población (AGE=9,6, TBW=34,0 kg, BSA= 1,2 m², D_{VPA}= 800 mg). El valor estimado por nuestro modelo para CL/F (0,40 L/h) fue cercano al publicado por otros modelos específicos para pacientes pediátricos que estiman valores de 0,40 L/h y 0,50 L/h (115), así como para la población general que reportan valores entre 0,30 L/h y 0,49 L/h (110,139-141). Sin embargo se observan diferencias importantes con respecto a otros modelos específicos para niños que estiman valores más elevados, entre 0,68 L/h y 1,15 L/h (105,112,138,142) o mucho más bajos, 0,22 L/h (133). Otros modelos desarrollados en la población general (143,144) muestran también valores muy diferentes: 1,81 L/h y 1,40 L/h. Estas diferencias podrían ser atribuidas al hecho de que la mayoría de estos modelos popPK incluyen la dosis de VPA como covariable, falseando la linealidad de la cinética, que hace que CL/F no sea un parámetro constante. Mientras que las diferencias calculadas con los estudios de Jiang et al. 2007 (138) y Jankovic et al. 2010 (133) que no incluyen esta covariable, podrían atribuirse a diferencias genéticas o de hábitos de vida.

Ácido valproico mayores de 15 años

En el modelo estructural, los valores fueron fijados para la Ka en función de la forma farmacéutica administrada (jarabe: 0,9 h⁻¹, comprimido gastro-resistente: 3,4 h⁻¹ y crono: 19,7 h⁻¹) y para el V/F en un valor de 0,19 L/kg (47,111). El modelo estocástico finalmente



considerado incluye modelos de error exponencial tanto para la VII como para la VRes (tablas 4.124 y 4.125).

La variabilidad del CL/F fue inicialmente estimada en un 33,8 %. En el análisis realizado por inspección gráfica y por GAM, las variables demográficas (SEX), antropométricas (TBW, HGT, BSA, FFM, LBW, IBW, IBW2, FBW y FBW2) y clínicas (D_{VPA} , D_{CBZ} , D_{PHT} , CBZ, PHT, PB, LTG, CLB, PRM, AMB y DEP) mostraron influencia sobre CL/F. La incorporación paso a paso (SCM) de cada una de estas covariables en el modelo cumplió siempre el requisito de reducir el OFV en más de 3,84 puntos ($p < 0,05$). De todas ellas, las correspondientes al peso magro (FFM y LBW) consiguieron la mayor reducción en el OFV, sin embargo, como ya se comentó, las características de liposolubilidad del VPA no aconsejan su inclusión en el modelo, por lo que, como en el caso anterior, se optó por seleccionar el BSA, covariable que proporcionó los menores errores de estimación y *shrinkage* con valor más bajo. La variable demográfica SEX y las variables clínicas CBZ, PHT, PB, LTG y AMB superaron el primer paso de la metodología SCM. La covariable AMB no se incluyó en el modelo completo por mostrar una diferencia, en el valor del CL/F inferior al 5 % entre pacientes ambulatorios y hospitalizados la cual se considera no significativa desde el punto de vista clínico. El refinamiento del modelo ($p < 0,01$) mantuvo las covariables BSA, y SEX, las cuales fueron responsables de reducir la VII del CL/F del 33,8 % a 22,7 %.

Hasta la fecha existen publicados nueve modelos popPK exclusivos para la población adulta de VPA, que analizan: AGE, TBW, HGT, BMI, D_{VPA} , D_{CBZ} , D_{PB} , SEX, CBZ, PHT, PB, TPM, BDZ, LTG, FFS, SMK y SECR (107,133,135,136,139,144-147). De todas ellas, únicamente BDZ, SMK y SECR no se analizaron en nuestro estudio. La primera por estar las benzodicepinas representadas en nuestra población por el CLO, ampliamente descrito en la bibliografía como carente de efecto sobre el CL/F de VPA (47). Las covariables SMK y SECR no se estudiaron por ausencia de esta información en nuestras bases de datos; no obstante, no han demostrado previamente efecto en ninguno de los modelos popPK en los que se analizaron (136,139).

En 6 de los modelos de la bibliografía (107,133,135,136,139,144-147), la covariable antropométrica incluida fue el TBW, mientras que en 2 de ellos (136,146) se incluyó la covariable demográfica AGE para ajustar el CL/F. Nuestra población no mostró una relación entre el CL/F y AGE, mientras que la covariable TBW redujo el OFV en 59,3 puntos, valor inferior al logrado con la introducción de la BSA (63,9 puntos).

El modelo propuesto es capaz de estimar adecuadamente y en concordancia con la bibliografía (47) la influencia de las biterapias más frecuentes de VPA con otros FAE. Solo



tres de los modelos popPK publicados (107,135,146), consideran la influencia de las tres biterapias de VPA con PB, PHT y CBZ, con la diferencia que dichos modelos incluyen la D_{VPA} lo que limita su aplicabilidad en modelos de cinética lineal.

Estos tres fármacos, CBZ, PHT y PB, coadministrados con VPA manifiestan un efecto inductor cuya magnitud se ha estimado en 55 %, 59 % y 42 %, respectivamente (tabla 4.129). Todos estos FAE son conocidos inductores enzimáticos y este efecto se manifiesta en la bibliografía en proporciones similares a las obtenidas en este trabajo para CBZ (148) para PHT (148), y para PB (133),

La evaluación del modelo poblacional final se realizó tanto mediante validación interna como externa aplicando los procedimientos descritos en el apartado de Materiales y Métodos (sección 3.3.2.4). Los parámetros de evaluación externa del modelo MPE, MAPE y RMSE para el parámetro PK CL/F muestran el bajo sesgo y la buena precisión de la capacidad predictiva del modelo (MPE= 8,7 %, MAPE= 23,7 % y RMSE= 2,6 %). Dichos parámetros presentan el mismo comportamiento para las IPRED, mientras que para las PRED se obtienen valores de MPE y MAPE, más elevados a los considerados aceptables (tabla 4.133).

Sin embargo, en la validación interna, las estimaciones de los parámetros, tanto de efectos fijos como aleatorios, del modelo popPK propuesto se encuentran dentro del IC del 95 % de los obtenidos a partir de un *bootstrap* de 1000 replicados (tabla 4.130), lo que confirma la adecuada capacidad descriptiva del modelo final.

En consecuencia, ambas bases de datos (validación + desarrollo) se combinaron para obtener un modelo definitivo. No obstante la influencia de SEX, aunque estadísticamente significativa, no alcanza el 10 % considerado como clínicamente relevante ya que el valor estimado para el parámetro asociado con esta covariable fue de 0,91, lo que supone un cambio en CL/F de 9 % en mujeres respecto a hombres. De esta forma la ecuación que describe el modelo final para CL/F fue el siguiente:

$$CL/F (L/h) = 0,607 \times e^{(0,552 \times (BSA - 1,8))} \times (1,51^{CBZ}) \times (1,64^{PHT}) \times (1,34^{PB})$$

donde PB, PHT y CBZ toman el valor de 0 y 1 en ausencia o presencia de comedición con fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, respectivamente.



El modelo propuesto presenta errores de estimación aceptables en los parámetros de efectos fijos ($< 9\%$), de efectos aleatorios ($< 11\%$), y de la contracción de la varianza, reflejada por los valores de *shrinkage* ($< 26\%$) (tabla 4.137). Estos resultados avalan la precisión de la estimación y la ausencia de sesgo de los parámetros del modelo.

El valor del CL/F obtenido con el modelo final se comparó con los previamente publicados (tabla A5.3. de Anexos). Para ello, se recurrió a los valores medianos de nuestra base de datos (AGE=33,8 años, TBW= 68,0 kg, BSA= 1,8 m² y D_{VPA}= 1400 mg) y se calculó el CL/F con cada uno de los modelos popPK. El valor estimado por nuestro modelo para este parámetro (0,61 L/h) fue diferente a los observados tanto para modelos específicos de la población adulta: 0,84 L/h (136) , 2,46 L/h (135), 0,93 L/h (147), 0,98 L/h (139) y 0,46 L/h (107) como para el modelo general propuesto por Methameethorn et al. 2017 (144) que encuentra un valor para este parámetro de 3,01 L/h. Estas diferencias podrían ser atribuidas al hecho de que la mayoría de estos modelos popPK se han desarrollado en pacientes asiáticos e incluyen la dosis de VPA como covariable, falseando la linealidad de la cinética, que hace que CL/F no sea un parámetro constante. Park et al. 2002 (147) no incluye esta covariable, sin embargo el estudio, realizado en pacientes coreanos, no utiliza datos procedentes de la TDM y las dosis son administradas exclusivamente por vía intravenosa.

La figura 5.6 presenta los perfiles PK medios de las 3 poblaciones consideradas en nuestro estudio, dos pediátricas y una adulta, tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de VPA normalizada por el peso. En ella puede observarse las significativas diferencias en la evolución de las concentraciones plasmáticas de VPA, consecuencia de los diferentes valores de CL/F estimados en estas poblaciones.



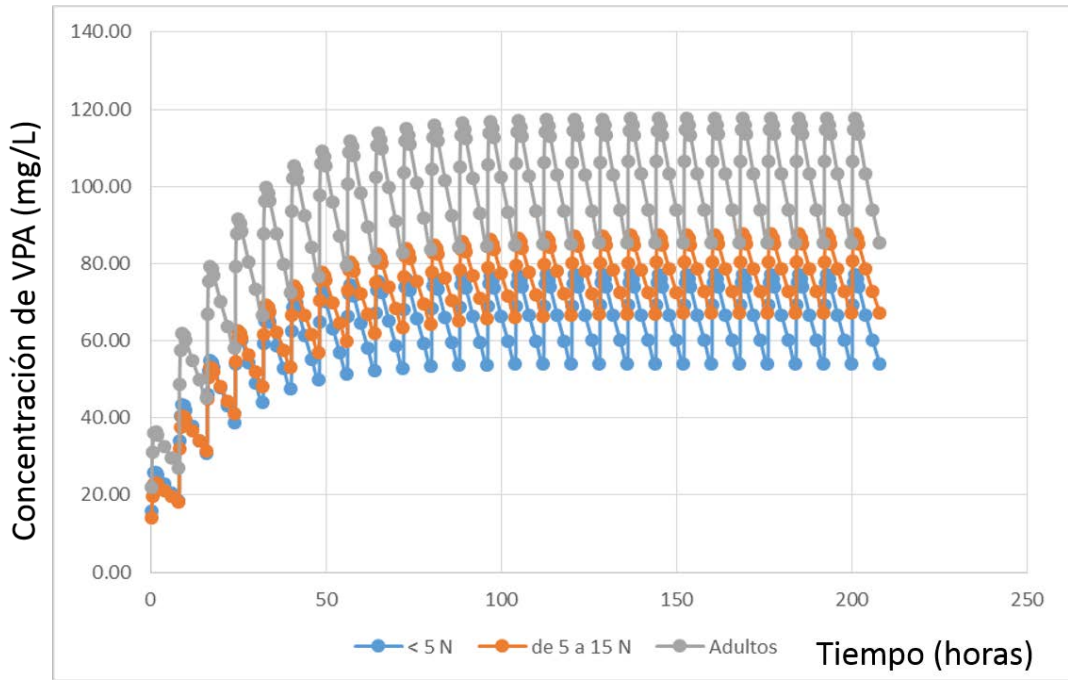


Figura 5.6. Perfiles farmacocinéticos medios de las 3 poblaciones consideradas en nuestro estudio, dos pediátricas (menores de 5 años y de 5 a 15 años) y una adulta, tras la administración en régimen de dosis múltiples de una misma dosis de VPA normalizada por el peso.

Consideración final

Se han revisado y analizado los modelos farmacocinéticos poblacionales publicados hasta abril de 2017 de los fármacos antiepilépticos carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico. Este análisis crítico puso de manifiesto la escasez en la bibliografía de este tipo de modelos para estos fármacos. Ello, junto con la amplia experiencia en monitorización de fármacos antiepilépticos en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, motivó la realización de este estudio.

La gran base de datos generada con la información recogida entre los años 1992 y 2015 ha hecho posible el desarrollo de un total de 7 modelos farmacocinéticos en las pobla-



ciones de niños, adultos y geriátricos para los citados fármacos, que intentan suplir, al menos parcialmente, la carencia de este tipo de modelos en un grupo farmacológico tan ampliamente utilizado, contribuyendo a aumentar el conocimiento de su comportamiento farmacocinético en diferentes poblaciones. Estos modelos, al haber sido desarrollados específicamente en poblaciones de nuestro entorno que reciben los fármacos con fines terapéuticos y constituidas por un número que oscila entre los 148 pacientes geriátricos del modelo de carbamazepina y los 833 pacientes adultos del modelo de ácido valproico, constituyen una importante aportación para la optimización posológica de los tratamientos antiepilépticos al poder ser incluidos en los programas de farmacocinética clínica que utilizan algoritmos bayesianos que requieren información farmacocinética en poblaciones específicas.



Conclusiones

1. Se han desarrollado un total de siete modelos farmacocinéticos poblacionales para carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico en pacientes epilépticos incluidos en un programa de monitorización del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. En todos ellos se estima el aclaramiento plasmático del fármaco y el efecto que diferentes factores demográficos, antropométricos y clínicos muestran sobre este parámetro farmacocinético.
2. Para carbamazepina se han desarrollado y validado 3 modelos en las poblaciones pediátrica, adulta y geriátrica. Los factores que han demostrado influencia en la variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático de este fármaco, además de la edad, han sido: el peso corporal ideal, en pacientes menores de 15 años; el tratamiento concomitante con fenobarbital, fenitoína y ácido valproico, en pacientes adultos; y fenobarbital y fenitoína para los pacientes mayores de 65 años. La variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático de carbamazepina en los modelos finales ha resultado estar comprendida entre el 17,4 % y el 32,1 %.
3. Para fenobarbital se ha desarrollado y validado un modelo para la población adulta que incluye pacientes mayores de 15 años. Las variabilidades interindividual y residual en el modelo final se redujeron al 20,6 % y al 13,2 %, respectivamente, cuando se considera la influencia del área de superficie corporal y la comedicación con fenitoína y ácido valproico sobre el aclaramiento plasmático de fenobarbital.
4. Para ácido valproico se han desarrollado y validado 3 modelos, 2 en poblaciones pediátricas y una en adultos. Los factores que han demostrado influencia en la variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático de este fármaco, además de la edad, han sido el peso corporal total, en niños menores de 5 años; el área de superficie corporal y la comedicación con carbamazepina, en niños de 5 a 14 años; y el área de superficie corporal y la comedicación con carbamazepina, fenitoína y fe-



nobarbital, en la población adulta. La variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático del ácido valproico en los modelos finales está comprendida entre 17,0 % y 22,8 %.

5. Es destacable el modelo del ácido valproico para el grupo de niños menores de 5 años al no disponerse en la literatura de información farmacocinética poblacional específica para este grupo de edad. Su relevancia además radica en el significativo número de pacientes en el que ha sido desarrollado y validado, 130 y 25 respectivamente.
6. Se ha cuantificado el efecto inductor o inhibidor medio de estos fármacos antiepilépticos cuando son administrados conjuntamente, siendo la comedicación la covariable que explica en mayor medida la variabilidad interindividual del aclaramiento plasmático de estos fármacos. No obstante, se considera que caracterizar individualmente el sentido y la intensidad de este efecto es una de las razones que actualmente justifica la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los fármacos que constituyen este grupo farmacológico.
7. Los modelos farmacocinéticos poblacionales propuestos constituyen una base fundamental para su aplicación en algoritmos bayesianos, los cuales, implementados en programas de farmacocinética clínica, constituyen una herramienta complementaria a las observaciones clínicas para optimizar la posología con los fármacos anti-epilépticos objeto de este estudio.



Bibliografía

- (1) World Health Organization. Epilepsy. 2015; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Accessed July/8, 2015.
- (2) Janssen-Cilag. Epilepsia. 2015; Available at: <http://www.janssen.pt/Epilepsia>. Accessed July/8, 2015.
- (3) Fisher RS, Boas WvE, 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):470-472.
- (4) Epilepsie Museum. Medicina griega: Hipócrates. Available at: <http://www.epilepsiemuseum.de/espanol/geschich/hippokrates.html>. Accessed July/8, 2015.
- (5) Epilepsy Society. Epilepsy - did you know ...? Available at: <http://www.epilepsysociety.org.uk/epilepsy-did-you-know#.VZz6zfntmkq>. Accessed July/8, 2015.
- (6) Clínica Universidad de Navarra. Dicionário médico. Epileptología. Available at: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/epileptologia>. Accessed July/3, 2015.
- (7) Epilepsie Museum. Comentario sobre la galeria de famosos. Available at: <http://www.epilepsiemuseum.de/espanol/prominente.html#text3>. Accessed July/8, 2015.
- (8) Epilepsie Museum. Celebridades. Available at: <http://www.epilepsiemuseum.de/espanol/prominente.html#text2>. Accessed July/8, 2015.
- (9) Asociación Andaluza de Epilepsia. Personajes famosos que padecieron epilepsia. Available at: <http://www.apicepilepsia.org/Personajes-ilustres-que-padecian-epilepsia>. Accessed November/01, 2015.
- (10) Cosnett J. Charles Dickens and epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(4):903-905.



- (11) Larner A. Dostoevsky and Epilepsy. *ACNR* 2006(1):26.
- (12) Collado-Vázquez S, Carrillo JM. La epilepsia en la literatura, el cine y la televisión. *Rev Neurol* 2012;55(431):42.
- (13) Baxendale S. Epilepsy at the movies: possession to presidential assassination. *The Lancet Neurology* 2003;2(12):764-770.
- (14) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-482.
- (15) Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52(6):1058-1062.
- (16) Terra CV, Sakamoto AC. Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica. In: Yacubian EM, Contretas-Caicedo G, Ríos-Pohl L, editors. *Tratamientos Farmacológico de las Epilepsias.*: Leitura Médica Ltda.; 2014. p. 19-34.
- (17) 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):1515-1523.
- (18) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-685.
- (19) Jette N, Beghi E, Hesdorffer D, Moshé SL, Zuberi SM, Medina MT, et al. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future—A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(3):348-355.
- (20) Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. ILAE website 2014.
- (21) Smith J. Epilepsy statistics. 2014; Available at: <http://epilepsy.about.com/od/Epilepsy-Basics/fl/Epilepsy-Statistics.htm>. Accessed July/8, 2015.
- (22) Lucio CG. Epilepsia, una cicatriz en el cerebro. 2015; Available at: <http://www.elmundo.es/salud/2015/05/24/5560b93b268e3e52288b4572.html>. Accessed July/8, 2015.



- (23) Epilepsy Foundantion. Epilepsy stats and facts. Available at: <http://www.epilepsy.com/connect/forums/living-epilepsy-adults/epilepsy-stats-and-facts>. Accessed July/8, 2015.
- (24) Correo Farmacéutico. Un proyecto europeo busca desarrollar una nueva estrategia terapéutica contra la epilepsia. 2015; Available at: <http://www.correofarmaceutico.com/2015/04/30/farmacologia/proyecto-europeo-busca-desarrollar-nueva-estrategia-terapeutica-epilepsia>. Accessed July/8, 2015.
- (25) El Global. Los avances más relevantes están en el campo de la neuroimagen. 2014; Available at: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-02-17//los-avances-mas-relevantes-estan-en-el-campo-de-la-neuroimagen/pagina.aspx?idart=815760>. Accessed July/8, 2015.
- (26) Correo Farmacéutico. Hasta el 25% de las crisis epilépticas pasaría inadvertido por pacientes y familiares. 2015; Available at: <http://www.correofarmaceutico.com/2015/05/21/al-dia/medicina/hasta-25-crisis-epilepticas-pasaria-inadvertido-pacientes-familiares>. Accessed July/8, 2015.
- (27) Sánchez Álvarez JC, Rocamora Zúñiga R, Villanueva Haba V, Carreño Martínez M, Gil-Nagel Rein A. Atención de referencia en epilepsia en España. Informe PENTIEN II-SEN. Revista del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología 2013;10:7-20.
- (28) SUDEP. The epilepsy deaths register. Available at: <https://www.sudep.org/epilepsy-deaths-register-0>. Accessed July/8, 2015.
- (29) SUDEP. Epilepsy deaths review. Available at: <https://www.sudep.org/node/1094>. Accessed July/8, 2015.
- (30) Cerdá JM, Llerda JA, González FJ. 1.3. Métodos diagnósticos en epilepsia. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías Neurología 2012 ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 39-46.
- (31) Vademecum.es. Antiepilépticos. 2015; Available at: <http://www.vademecum.es/principios-activos-farmacologia#n03>. Accessed September/16, 2015.
- (32) Betancur LG, Domínguez LV, Rieger JS. Tratamiento de la epilepsia. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2015;11(73):4374-4384.
- (33) Campos M, Llerda JA, Cerdá JM, Torres C. 3.1. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías Neurología 2012 ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 111-118.



- (34) Sánchez-Álvarez JC, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón J, Ruiz-Giménez J, et al. Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos. *Guía Andaluza de Epilepsia* 2015. *Revista de Neurología* 2015;60(8):365-379.
- (35) Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The lancet neurology* 2011;10(5):446-456.
- (36) Rugg-Gunn FJ, Smalls JE. Epilepsy 2015. From Channels to Commissioning. A Practical Guide to Epilepsy. 2015; Available at: <http://ilaebritish.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/Epilepsy-2015-A-Practical-Guide.pdf>. Accessed June/24, 2016.
- (37) Cerdá JM, Argany M. 2.4. Urgencias en crisis epilépticas y epilepsia. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia*. *Guías Neurología* 2012 ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 96-107.
- (38) Haba V, Pedraza AJ. 5.1. Epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos. Politerapia racional. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia*. *Guías Neurología* 2012. ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 185-193.
- (39) Witt J, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology* 2015.
- (40) Hernando-Requejo V, Juárez N, Rovira D, Huertas N, Luciano Z. Antiepileptic polytherapy: clinical outcome after reduction from three to two drugs. Is triple therapy justified? *Acta Neurol Belg* 2014:1-3.
- (41) Grau ES, Díaz EG, Peralta SM. Capítulo 7: Fármacos antiepilépticos en situaciones especiales. In: Tejerina AMCF, Torrent JC, editors. *Guía SEOM. Uso de los Fármacos Antiepilépticos en Oncología*. Madrid: Dispublic, S. L.; 2006. p. 127-140.
- (42) Buelga D, Sánchez MJ, López MJ. Capítulo 4. Antiepilépticos. In: Hurlé A, editor. *Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica*. Kindle ed.: Amazon; 2015.
- (43) Yacubian E.M. Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos. In: Yacubian EM, Contretas-Caicedo G, Ríos-Pohl L, editors. *Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias*. Sao Paulo: Leitura Médica Ltda.; 2014. p. 35-50.
- (44) Berry D. 222 Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs. In: Panayiotopoulos CP, editor. *Atlas of Epilepsies*.: Springer; 2010. p. 1487-1498.
- (45) Romero AS, Delgado RG, Quintana JD, Ramírez IO. Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. *SEMERGEN-Medicina de Familia* 2005;31(9):424-433.



- (46) Llerda JA, Juste C. 3.4. Tratamiento antiepiléptico agudo y crónico en situaciones especiales. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías Neurología 2012. ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 136-146.
- (47) Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide. Second Edition ed.: Springer; 2013.
- (48) Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Medicina clínica 2007;129(1):27-35.
- (49) Chong E, Dupuis LL. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. Ann Pharmacother 2002;36(5):917-920.
- (50) Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo M, Farre M, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Farmacia Hospitalaria 2011;35(6):326-339.
- (51) Eadie MJ. The role of therapeutic drug monitoring in improving the cost effectiveness of anticonvulsant therapy. Clin Pharmacokinet 1995;29(1):29-35.
- (52) Mayor P, Ferri M. 3.2. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en edad fértil. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías Neurología 2012. ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 119-128.
- (53) Aldea JJ, Alonso J. 3.3. Tratamiento antiepiléptico crónico en los ancianos. In: Cerdá JM, Rieger J, Llerda JA, González FJ, Puig X, editors. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías Neurología 2012. ed. Madrid: Luzán 5, S. A.; 2012. p. 129-135.
- (54) Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm 1977;5(5):445-479.
- (55) Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. Computers and Biomedical Research 1972;5(5):441-459.
- (56) Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. Br J Clin Pharmacol 1991;32(6):669-670.
- (57) Trocóniz I, Carreras JM, Codina H. 11. Farmacocinética poblacional. In: Berrozpe J, Lanao J, Guítart C, editors. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. II, Vías de administración de fármacos: aspectos biofarmacéuticos, Farmacocinética no lineal y clínica. Madrid: Editorial Síntesis, S. A.; 2013. p. 319-363.



- (58) Food and Drug Administration. Guidance for industry. Population Pharmacokinetics. 1999; Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf>. Accessed April/14, 2016.
- (59) European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. 2007; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf. Accessed April/15, 2016.
- (60) Sheiner LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models. II. Point estimates of an individual's parameters. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 1985;13(5):515-540.
- (61) Johansson ÅM, Ueckert S, Plan EL, Hooker AC, Karlsson MO. Evaluation of bias, precision, robustness and runtime for estimation methods in NONMEM 7. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2014;41(3):223-238.
- (62) White DB, Walawander CA, Tung Y, Grasela TH. An evaluation of point and interval estimates in population pharmacokinetics using NONMEM analysis. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19(1):87-112.
- (63) Ludden TM, Beal SL, Sheiner LB. Comparison of the Akaike Information Criterion, the Schwarz criterion and the F test as guides to model selection. *J Pharmacokinet Biopharm* 1994;22(5):431-445.
- (64) Mould D, Upton R. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2012;1(9):1-14.
- (65) Mould D, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2013;2(4):1-14.
- (66) Hutmacher MM, Kowalski KG. Covariate selection in pharmacometric analyses: a review of methods. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(1):132-147.
- (67) Ette EI, Howie CA, Kelman AW, Whiting B. Experimental design and efficient parameter estimation in preclinical pharmacokinetic studies. *Pharm Res* 1995;12(5):729-737.
- (68) Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. *Ann Pharmacother* 2004;38(12):2136-2144.



- (69) Byon W, Smith M, Chan P, Tortorici M, Riley S, Dai H, et al. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2013;2(7):1-8.
- (70) Maitre P, Bühner M, Thomson D, Stanski D. A three-step approach combining Bayesian regression and NONMEM population analysis: application to midazolam. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1991;19(4):377-384.
- (71) Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1992 Oct;20(5):511-528.
- (72) Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999 Jan;58(1):51-64.
- (73) Box GE. Robustness in the strategy of scientific model building. *Robustness in statistics* 1979;1:201-236.
- (74) Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? *Clin Pharmacokinetic* 2007;46(3):221-234.
- (75) Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and pharmacodynamics* 1981;9(4):503-512.
- (76) Vozech S, Maitre PO, Stanski DR. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 1990;18(2):161-173.
- (77) Mentré F, Escolano S. Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2006;33(3):345-367.
- (78) Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentré F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res* 2006;23(9):2036-2049.
- (79) Bonate PL, Steimer J. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. : Springer; 2011.
- (80) Simon N editor. *Analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique para approche de population*. Pharmacologie Médicale ed. Marseille, France.: Solal Editeurs.; 2006.



- (81) Henderson AR. The bootstrap: a technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clinica chimica acta* 2005;359(1):1-26.
- (82) Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. : CRC press; 1994.
- (83) Ette EI. Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1997;37(6):486-495.
- (84) Chen C. Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(2):135-145.
- (85) Bruno R, Vivier N, Vergniol JC, De Phillips SL, Montay G, Sheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (taxotere®): Model building and validation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 1996;24(2):153-172.
- (86) Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(4):255-264.
- (87) Charles G, Duffull SB. Pharmacokinetic software for the health sciences. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(6):395-403.
- (88) Kiang TK, Sherwin CM, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of Population Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(8):515-525.
- (89) Bauer RJ, Guzy S, Ng C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *The AAPS journal* 2007;9(1):E60-E83.
- (90) Wilkins JJ. NONMEMory: a run management tool for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2005;78(3):259-267.
- (91) Keizer RJ, Van Benten M, Beijnen JH, Schellens JH, Huitema AD. Pirana and PCluster: a modeling environment and cluster infrastructure for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2011;101(1):72-79.
- (92) Keizer RJ, Karlsson M, Hooker A. Modeling and simulation workbench for NONMEM: tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2013;2(6):1-9.
- (93) Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N. PsN-Toolkit—a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2005;79(3):241-257.



- (94) Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;75(2):85-94.
- (95) M. E. E. Mendez Esteban. Diseño y evaluación de un programa informático (AEMONIT) para la monitorización de fármacos antiepilépticos. Salamanca: Universidad de Salamanca; 1998.
- (96) Green B, Duffull SB. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(1):96-103.
- (97) Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098.
- (98) Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1051-1065.
- (99) Lemmens HJ, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight—a new formula. *Obesity Surg* 2005;15(7):1082-1083.
- (100) World Health Organization. Child growth standards. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age_field/en/. Accessed June/3, 2014.
- (101) Iribanegaray MD, Buelga DS, Sanchez MG, Otero M, Falcao A, Dominguez-Gil A. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. *Ther Drug Monit* 1997;19(2):132-139.
- (102) Iribanegaray MD. Farmacocinética Poblacional de Carbamazepina en Niños Utilizando Modelos de Efectos Mixtos. 1997:127.
- (103) Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(4):257-286.
- (104) Falcao AC, de Almeida AM, Leitao F, Santos J, Sales F, Caramona MM. Predictive capacity of carbamazepine pharmacokinetic parameters in a Portuguese outpatient population. *Ther Drug Monit* 1999 Apr;21(2):224-230.
- (105) Ding J, Wang Y, Lin W, Wang C, Zhao L, Li X, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(3):305-317.
- (106) Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 2013;2(4):1-14.



(107) Lin WW, Jiao Z, Wang CL, Wang HY, Ma CL, Huang PF, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen. *Ther Drug Monit* 2015 Feb;37(1):76-83.

(108) Vucicevic K, Miljkovic B, Velickovic R, Pokrajac M, Mrhar A, Grabnar I. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2007 Dec;29(6):781-788.

(109) Vučićević K, Jovanović M, Golubović B, Kovačević SV, Miljković B, Martinović Ž, et al. Nonlinear mixed effects modelling approach in investigating phenobarbital pharmacokinetic interactions in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):183-190.

(110) EL Desoky ES, Fuseau E, EL Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Jan;59(11):783-790.

(111) Dutta S, Reed RC. Distinct absorption characteristics of oral formulations of valproic acid/divalproex available in the United States. *Epilepsy Res* 2007 Mar;73(3):275-283.

(112) Serrano BB, Garcia Sanchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Dominguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther* 1999 Feb;24(1):73-80.

(113) Martin ES, Crismon ML, Godley PJ. Postinduction carbamazepine clearance in an adult psychiatric population. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1991;11(4):296-302.

(114) Bondareva IB, Jelliffe RW, Gusev EI, Guekht AB, Melikyan EG, Belousov YB. Population pharmacokinetic modelling of carbamazepine in epileptic elderly patients: implications for dosage. *J Clin Pharm Ther* 2006 Jun;31(3):211-221.

(115) Correa T, Rodriguez I, Romano S. Population pharmacokinetics of valproate in Mexican children with epilepsy. *Biopharm Drug Dispos* 2008 Dec;29(9):511-520.

(116) Milovanovic JR, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011 Jul;49(7):428-436.

(117) Agencia Europea de Medicamento. The European Medicines Agency plays an important role in protecting the health of all European Union (EU) citizens, including older people. . Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000249.jsp. Accessed June/19, 2016.



- (118) Battino D, Croci D, Rossini A, Messina S, Mamoli D, Perucca E. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients: a case-matched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsia* 2003 Jul;44(7):923-929.
- (119) Correa T, Rodríguez I, Salas AL, del Carmen Milán R, Romano C, Romano S. Farmacocinética poblacional de carbamazepina en niños epilépticos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2009;40(1):19-27.
- (120) Gray AL, Botha JH, Miller R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Jun;54(4):359-362.
- (121) Jiao Z, Shi XJ, Zhao ZG, Zhong MK. Population pharmacokinetic modeling of steady state clearance of carbamazepine and its epoxide metabolite from sparse routine clinical data. *J Clin Pharm Ther* 2004 Jun;29(3):247-256.
- (122) Jiao Z, Zhong MK, Shi XJ, Hu M, Zhang JH. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Ther Drug Monit* 2003 Jun;25(3):279-286.
- (123) Miller R, Ludden TM. Bioavailability of controlled release carbamazepine estimated by mixed effect modelling. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44(3):231-235.
- (124) Kong ST, Lim S, Chan E, Ho PC. Estimation and comparison of carbamazepine population pharmacokinetics using dried blood spot and plasma concentrations from people with epilepsy: the clinical implication. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2014;54(2):225-233.
- (125) Ahmed GF, Brundage RC, Marino SE, Cloyd JC, Leppik IE, Pennell PB, et al. Population Pharmacokinetics of Unbound and Total Drug Concentrations Following Intravenously Administered Carbamazepine in Elderly and Younger Adult Patients With Epilepsy. *J Clin Pharmacol* 2013 Feb 13.
- (126) Wegner I, Wilhelm AJ, Sander JW, Lindhout D. The impact of age on lamotrigine and oxcarbazepine kinetics: a historical cohort study. *Epilepsy & Behavior* 2013;29(1):217-221.
- (127) Romano-Moreno S, Medina-Rojas EL, Salas-Ortiz AL, Vargas-Morales JM, Perez-Urizar JT, Rodríguez-Leyva I. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Rev Invest Clin* 2005 Jan-Feb;57(1):38-48.
- (128) Punyawudho B, Ramsay ER, Brundage RC, Macias FM, Collins JF, Birnbaum AK. Population pharmacokinetics of carbamazepine in elderly patients. *Ther Drug Monit* 2012 Apr;34(2):176-181.



- (129) Marsot A, Michel F, Chasseloup E, Paut O, Guilhaumou R, Blin O. Phenobarbital in intensive care unit pediatric population: Predictive performances of population pharmacokinetic model. *Fundam Clin Pharmacol* 2017.
- (130) Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther* 2006 Jun;31(3):275-282.
- (131) Guelen P, Van Der Kleijn E, Woudstra U. Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treated with anti-epileptic drugs. *Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs: Springer; 1975.* p. 2-10.
- (132) Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Detection of a drug–drug interaction on population-based phenobarbitone clearance using nonlinear mixed-effects modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(1):69-74.
- (133) Jankovic SM, Milovanovic JR, Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010 Nov;48(11):767-775.
- (134) Milovanović JR, Janković SM. Population pharmacokinetics. *Vojnosanitetski preglod* 2005;62(11):847-850.
- (135) Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, Garcia-Sanchez MJ, Serrano J, Dominguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999 Jul;20(5):233-240.
- (136) H. Qing, Z. Ying, Z. Y. Li, W. Mengxiam. Establishment of a population pharmacokinetic model designed to estimate valproic acid clearance in psychiatric patients. Taiwan: Tzu Chi University; 2006.
- (137) Williams JH, Jayaraman B, Swoboda KJ, Barrett JS. Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: considerations for dosing spinal muscular atrophy patients. *J Clin Pharmacol* 2012 Nov;52(11):1676-1688.
- (138) Jiang DC, Wang L, Wang YQ, Li L, Lu W, Bai XR. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacol Sin* 2007 Oct;28(10):1677-1684.
- (139) Vucicevic K, Miljkovic B, Pokrajac M, Prostran M, Martinovic Z, Grabnar I. The influence of drug-drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. *Eur J Pharm Sci* 2009 Dec 8;38(5):512-518.



- (140) Jakovljevic MB, Jankovic SM, Todorovic N, Milovanovic JR, Jankovic S. Pharmacokinetic modelling of valproate in epileptic patients. *Med Pregl* 2010 May-Jun;63(5-6):349-355.
- (141) Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, Noai M, Nishimura M, Deguchi M, et al. Impact of the Superoxide Dismutase 2 Val16Ala Polymorphism on the Relationship between Valproic Acid Exposure and Elevation of γ -Glutamyltransferase in Patients with Epilepsy: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *PloS one* 2014;9(11):e111066.
- (142) Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Dec;65(12):1187-1193.
- (143) Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics. *J Clin Pharmacol* 1997 Dec;37(12):1160-1167.
- (144) Methaneethorn J. Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Patients with Mania: Implication for Individualized Dosing Regimens. *Clin Ther* 2017.
- (145) Ibarra M, Vazquez M, Fagiolino P, Derendorf H. Sex related differences on valproic acid pharmacokinetics after oral single dose. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013 Aug;40(4):479-486.
- (146) Fattore C, Messina S, Battino D, Croci D, Mamoli D, Perucca E. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsy Res* 2006 Aug;70(2-3):153-160.
- (147) Park HM, Kang SS, Lee YB, Shin DJ, Kim ON, Lee SB, et al. Population pharmacokinetics of intravenous valproic acid in Korean patients. *J Clin Pharm Ther* 2002 Dec;27(6):419-425.
- (148) Birnbaum AK, Ahn JE, Brundage RC, Hardie NA, Conway JM, Leppik IE. Population pharmacokinetics of valproic acid concentrations in elderly nursing home residents. *Ther Drug Monit* 2007 Oct;29(5):571-575.
- (149) Marsot A, Brevaut-Malaty V, Vialet R, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of phenobarbital in neonates and young infants, a population pharmacokinetic modelling approach. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28(4):465-471.



(150) Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JD, Bhatt-Mehta V. Population Pharmacokinetics of Phenobarbital in Infants With Neonatal Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia. *Pediatr Crit Care Med* 2012 Dec 18.

(151) Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants: an update. *J Clin Pharm Ther* 2011 Dec;36(6):704-710.

(152) Yukawa E, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants. *J Clin Pharm Ther* 2005 Apr;30(2):159-163.

(153) Botha J, Gray A, Miller R. Determination of phenobarbitone population clearance values for South African children. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48(5):381-383.

(154) Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T. Influence of age and co-medication on steady-state phenobarbital serum level-dose ratios in Japanese paediatric patients. *J Clin Pharm Ther* 1992 Aug;17(4):249-253.

(155) Grasela TH, Jr, Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):374-383.

(156) NELSON E, POWELL JR, CONRAD K, LIKES K, BYERS J, BAKER S, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1982;22(2-3):141-148.

(157) El Desoky ES, Sabarinath SN, Hamdi MM, Bewernitz M, Derendorf H. Population pharmacokinetics of steady-state carbamazepine in Egyptian epilepsy patients. *J Clin Pharm Ther* 2012 Jun;37(3):352-355.

(158) Jankovic SM, Jovanovic D, Milovanovic JR. Pharmacokinetic modeling of carbamazepine based on clinical data from Serbian epileptic patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008 Nov;30(9):707-713.

(159) Perumandla K, Devi Shesham R, Devarakonda KR. Population Pharmacokinetics of Carbamazepine in Indian Epileptic Patients. *Clin Res Regul Aff* 2005;22(3-4):139-157.

(160) Chan E, Lee HS, Hue SS. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Singapore epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(6):567-576.

(161) Deleu D, Aarons L, Ahmed IA. Population pharmacokinetics of free carbamazepine in adult Omani epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Jun;57(3):243-248.



- (162) Reith DM, Hooper WD, Parke J, Charles B. Population pharmacokinetic modeling of steady state carbamazepine clearance in children, adolescents, and adults. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001 Feb;28(1):79-92.
- (163) Almeida AM, Falcao AC, Sales F, Leitao F, Santos J, Costa IM, et al. Kinetic profile of carbamazepine in an adult Portuguese outpatient population. *J Clin Pharm Ther* 1998 Aug;23(4):315-321.
- (164) Graves NM, Brundage RC, Wen Y, Cascino G, So E, Ahman P, et al. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy* 1998 Mar-Apr;18(2):273-281.
- (165) Delgado Iribarnegaray MF, Santo Buelga D, Garcia Sanchez MJ, Otero MJ, Falcao AC, Dominguez-Gil A. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. *Ther Drug Monit* 1997 Apr;19(2):132-139.
- (166) B. Prasittisopin, A. K. Birnbaum. *Pharmacometrics of antiepileptic drugs: Modeling and simulation-based studies of lamotrigine and carbamazepine pharmacokinetics.* University of Minnesota; 2008.
- (167) G. F. S. Ahmed, A. K. Birnbaum, J. K. Lamba. *Pharmacometric analyses of anti-epileptic drugs in elderly patients: Applications to carbamazepine, gabapentin, and topiramate.* University of Minnesota; 2012.
- (168) Jankovic SM, Milovanovic JR. Pharmacokinetic modeling of valproate from clinical data in Serbian epileptic patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007 Dec;29(10):673-679.





Anexos

A1) Acrónimos y abreviaturas

ACE	acetazolamida
AGE	Edad
AIC	Criterio de Akaike
AMB	Paciente Ambulatorio
BD	Base de Datos
BMI	Índice de Masa Corporal
BSA	Área de Superficie Corporal
CBZ	carbamazepina
CL/F	Aclaramiento Plasmático Aparente
CLB	clobazam
CLO	clonazepam
COV	Covariable
CV	Coefficiente de Variación
CWRESI	Residuales Ponderados Condicionales (FOCEI)
DEP	Diagnóstico Epilepsia
DBP	Diagnóstico Bipolar
DCBZ	Dosis Diaria de carbamazepina
DOT	Otro Diagnóstico
DPB	Dosis Diaria de fenobarbital
DPHT	Dosis Diaria de fenitoína
DVPA	Dosis Diaria de ácido valproico
EBE	Estimaciones Empíricas Individuales Bayesianas
EMA	European Medicines Agency
ESM	etosuximida



FAE	Fármacos Antiepilépticos
FBM	felbamato
FBW	Peso Corporal Graso (TBW-LBW)
FBW2	Peso Corporal Graso (TBW-FFM)
FDA	Food and Drug Administration
FFM	Peso Libre de Grasa (ecuación de Janmahasatian)
FFS	Formulación Farmacéutica
FO	Método de Primer Orden
FOCE	Método de Primer Orden con Estimación Condicional
FOCEI	Método de Primer Orden con Estimación Condicional con Interacción
GAM	Modelo Aditivo Generalizados
GOF	Gráficas de Bondad de Ajuste
HGT	Altura
IBW	Peso Corporal Ideal (ecuación de Green and Duffull)
IBW2	Peso Corporal Ideal (ecuación de Lemmens)
IC	Intervalo de Confianza
IPRED	Predicciones Individuales
iv	Vía Intravenosa
LBW	Peso Libre de Grasa (ecuación de Green and Duffull)
LTG	lamotrigina
MAPE	Media del Error de Predicción Absoluto
MPE	Media del Error de Predicción
MTS	metosuximida
OFV	Valor de la Función Objetivo
OMC	Otros Medicamentos Concomitantes
OMS	Organización Mundial de la Salud
OXC	oxicarbazepina
PB	fenobarbital
PHT	fenitoína
PK	Farmacocinética
popPK	Farmacocinética Poblacional
PRED	Predicciones Poblacionales
PRM	primidona
PsN	Pearl-Speaks For NONMEM
RFM	rufinamida



RMSE	Media de la Raíz Cuadrada del Error
RPO	Régimen Posológico
RSE	Error Relativo de Estimación
SCM	Modelo De Covariables paso a paso
SD	Desviación Estándar
SEX	Sexo
Shrinkage	Contracción de la Covariable.
SMK	Fumadores
SUT	sultiame
TDM	Monitorización de Fármacos
TGB	tiagabina
TPM	topiramato
Vc	Volumen de distribución en el compartimento Central
Vd	Volumen aparente de Distribución
VIG	vigabatrina
VII	Variabilidad Interindividual
VIO	Variabilidad Interocasión
VIO	Variabilidad Interocasión
VPA	ácido valproico
VRes	Variabilidad Residual
TBW	Peso Corporal Total
TNL	Técnica Analítica
ZON	zonisamida



A2) Información farmacológica

A2.1. Características de los FAE autorizados y comercializados en España (tabla A2.1).

A2.2. Posología y presentaciones autorizadas y comercializadas en España (tabla A2.2).

A2.3. Principales características farmacocinética de los FAE y su margen terapéutico de referencia (tabla A2.3).

A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas (tabla A2.4).



Tabla A2.1. Características de los FAE autorizados y comercializados en España.


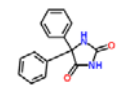
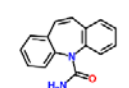
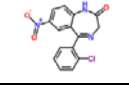
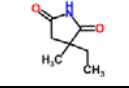
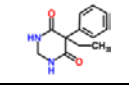
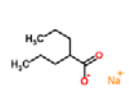
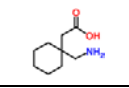
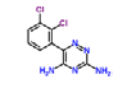
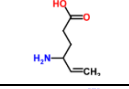
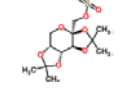
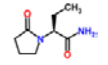

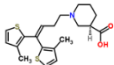
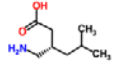

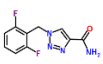

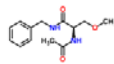

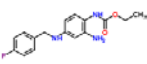
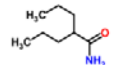
Nombre FAE	Estructura química	Mecanismo de acción	Indicación terapéutica
Fenobarbital		Mecanismo de acción no selectivo. Su acción antiepiléptica más importante es el aumento de la actividad del receptor GABA.	Tratamiento de la epilepsia. Tratamiento a corto plazo del insomnio. Espermatorrea, poluciones e incontinencia nocturna de orina.
Fenitoína		Actúa bloqueando los canales de sodio. También tiene un efecto sobre las corrientes de calcio.	Crisis epilépticas. Tratamiento y prevención de convulsiones en neurocirugía. Arritmias auriculares y ventriculares.
Carbamazepina		Actúa bloqueando los canales de sodio. Asimismo parece intervenir sobre los receptores NMDA.	Crisis epilépticas. Neuralgia. Síndrome de abstinencia al alcohol Manía y profilaxis de enfermedad Maniacodepresiva.
Clonazepam		Agonista del receptor GABA.	Epilepsias del lactante y niño. Epilepsias del adulto, crisis focales, status epiléptico.
Etosuximida		Su eficacia sobre las ausencias se debe a la inhibición de los canales de calcio de bajo umbral en el tálamo. También tiene acciones gabaérgicas.	Pequeño mal.
Primidona		Mismo que el del fenobarbital.	Gran mal, epilepsia psicomotora, accesos focales, ataques aquinéticos y contracciones mioclónicas.
Valproato		Potencia la inhibición postsináptica mediada por el GABA. Inhibe las enzimas de degradación del GABA.	Epilepsias. La forma crono está indicada en el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar.
Gabapentina		Unión a los canales de calcio en el hipocampo y en el neocórtex.	Crisis epilépticas parciales. Dolor neuropático periférico.
Lamotrigina		Inhibición de las corrientes de sodio dependientes del voltaje.	Tratamiento de epilepsia, en adultos. Puede utilizarse en el síndrome de Lennox-Gastaut. Prevención de episodios depresivos.
Vigabatrina		Su acción es gabaérgica.	Epilepsia parcial resistente. Espasmos infantiles.
Topiramato		Acción sobre los canales de sodio en la membrana neuronal. También, tiene una acción gabaérgica e inhibidora de los receptores del glutamato. Además, es inhibidor de la anhidrasa carbónica.	Crisis epilépticas. Crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

Tabla A2.1. Características de los FAE autorizados y comercializados en España (continuación).

Nombre FAE	Estructura química	Mecanismo de acción	Indicación terapéutica
Levetiracetam		No es todavía totalmente conocido.	Crisis de inicio parcial
Oxcarbazepina		Actúa bloqueando los canales de sodio dependientes del voltaje. También aumenta la conductancia del potasio y modula la actividad de los canales de calcio.	Crisis epilépticas parciales.
Tiagabina		Acción gabaérgica, que inhibe la recaptación del GABA.	Tratamiento añadido de las crisis parciales no controladas con otros antiepilépticos.
Pregabalina		Análogo del GABA.	Dolor neuropático periférico y central en adultos. Epilepsia. Trastorno de ansiedad generalizada en adultos.
Zonisamida		Bloquea los canales de sodio, reduce las corrientes dependientes de canales de calcio tipo T y modula la transmisión sináptica.	Tratamiento en adultos de crisis parciales.
Rufinamida		Actúa sobre los canales de sodio.	Terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.
Eslicarbazepina		Estabiliza preferentemente el estado inactivado de los canales de sodio voltaje dependiente de la membrana neuronal responsable de la generación de potencial de acción.	Terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.
Lacosamida		Tiene un mecanismo de acción dual novedoso. Este compuesto intensifica de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje. También se une a la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina.	Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial.
Perampanel		Antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato.	Tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial y de las crisis tónico-clónicas.
Retigabina		Actúa mediante la apertura de los canales neuronales de potasio.	Tratamiento complementario de las crisis parciales.
Valpromida		Aumenta los niveles cerebrales de GABA.	Epilepsias generalizadas primarias. Episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera

FAE: fármaco antiepiléptico. GABA: ácido γ -aminobutírico. NMDA: N-metil-D-aspartato.

Tabla A2.2. Posología y presentaciones autorizadas y comercializadas en España.

Nombre FAE	Posología	Presentación disponible
Fenobarbital	<p>Adultos: Comenzar el tratamiento con dosis de 50 mg/día hasta alcanzar dosis de 50 a 200 mg/día en una o dos dosis.</p> <p>Niños: Iniciar el tratamiento con dosis de 3 mg/kg/día hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 3 a 8 mg/kg/día.</p>	<p>LUMINAL® comprimidos 100 mg; ampollas 1 ml/200 mg. LUMINALETAS® comprimidos 15 mg. GARDENAL® comprimidos 50 mg. *GRATUSMINAL® gotas (fenobarbital 126 mg) *REDUTONA® comprimidos (fenobarbital 30 mg) *EPILANTIN® comprimidos (fenobarbital 50 mg) *EQUIDAN® comprimidos (fenobarbital 25 mg)</p>
Fenitoína	<p>Adultos: Dosis inicial de 100 a 200 mg/día, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 100 a 300 mg/día en una o dos dosis.</p> <p>Niños: Dosis inicial de 5 mg/kg hasta llegar a 4-8 mg/kg de mantenimiento.</p>	<p>EPANUTIN® cápsulas 100 mg. SINERGINA® comprimidos 100 mg. FENITOINA RUBIO® ampollas 100 mg/2 ml y 250 mg/5 ml. FENITOINA GES solución inyectable 50 mg/ml *REDUTONA® comprimidos (fenitoína 70 mg) *EPILANTIN® comprimidos (fenitoína 100 mg) *EQUIDAN® comprimidos (fenitoína 50 mg).</p>
Carbamazepina	<p>Adultos: Comenzar con dosis de 100 mg por la noche y duplicarla cada cuatro días hasta llegar a entre 400 y 1600 mg/día en dos dosis.</p>	<p>TEGRETOL® comprimidos 200 mg y 400 mg. CARBAMAZEPINA NORMOM comprimidos 200 mg y 400mg</p>
Clonazepam	<p>Adultos: Dosis inicial de 0,25 mg/día hasta alcanzar de 0,5 a 4 mg/día en una o dos dosis.</p> <p>Niños: De 1 a 3 mg/día como dosis de mantenimiento.</p>	<p>RIVOTRIL® solución inyectable 1 mg/ml; comprimidos 0,5 mg y 2 mg; gotas orales 2,5 mg/ml.</p>
Etosuximida	<p>Adultos: Dosis inicial de 250 mg/día hasta alcanzar entre 750 y 2000 mg/día en dos dosis.</p> <p>Niños: Dosis inicial de 10 a 15 mg/kg hasta alcanzar entre 20 y 40 mg/kg.</p>	<p>ETOSUXIMIDA FAES® cápsulas 250 mg.</p>
Primidona	<p>La dosis inicial de 125 mg por la noche, con incrementos cada dos a cuatro semanas, hasta alcanzar de 500 a 1500 mg/día.</p>	<p>MYSOLINE® comprimidos 250 mg.</p>
Valproato	<p>Adultos: Dosis de inicio de 400 a 500 mg/día hasta 500 a 2500 mg/día de mantenimiento.</p> <p>Niños: Hasta 20 kg, 20 mg/kg/día de inicio y de 20 a 40 mg/kg/día de mantenimiento. Más de 20 kg, inicio con 40 mg/kg/día y mantenimiento de 20 a 30 mg/kg/día.</p>	<p>DEPAKINE® comprimidos gastroresistentes 200 mg y 500 mg; solución oral 200 mg/ml; ampollas 400 mg (también genérico); solución inyectable 100 mg/ml DEPAKINE CRONO® comprimidos de 300 mg y 500 mg.</p>

Tabla A2.2. Posología y presentaciones autorizadas y comercializadas en España (continuación).

Nombre FAE	Posología	Presentación disponible
Gabapentina	La dosis inicial es de 300 a 400 mg/día hasta 900 a 3600 mg/día como dosis de mantenimiento.	NEURONTIN® comprimidos recubiertos con película 600 mg y 800 mg (también genéricos); cápsulas 300 mg y 400 mg (también genéricos).
Lamotrigina	La dosis inicial es de 12,5 a 25 mg/día y la de mantenimiento de 100 a 200 mg (monoterapia o con valproato) o 200 a 400 mg/día (en comedición con inductores hepáticos) en dos dosis al día.	LAMICTAL® comprimidos dispersables 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg (también genéricos, excepto de 2 mg). LABILENO® comprimidos dispersables 25 mg, 50 mg. CRISOMET® comprimidos dispersables 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg. CRISOMET® comprimidos dispersables 50 mg, 100 mg y 200 mg.
Vigabatrina	El tratamiento empieza con 500 mg dos veces al día, incrementando 250-500 mg cada una o dos semanas hasta alcanzar los 1000 a 3000 mg/día. Niños: Dosis inicial de 40 mg/kg/día hasta llegar a dosis de mantenimiento de 80 a 100 mg/kg/día.	SABRILEX® comprimidos recubiertos con película 500 mg; granulado para solución oral 500 mg.
Topiramato	Adultos: Dosis inicial de 25 a 50 mg/día hasta llegar a dosis de 200 a 600mg/día en dos dosis. Niños: Dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día hasta 9 a 11 mg/kg/día de mantenimiento.	ACOMICIL® comprimidos recubiertos con película de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg. FAGODOL® comprimidos recubiertos con película de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg. TOPAMAX® comprimidos recubiertos con película de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; cápsulas dispersables 15 mg, 25 mg y 50 mg. TOPIBRAIN® comprimidos recubiertos con película de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg (también genéricos).
Levetiracetam	La dosis terapéutica inicial en adultos y adolescentes es de 500 mg dos veces al día. La dosis terapéutica inicial en niños y adolescentes entre 4 y 16 años, o con un peso inferior a 50 kg, es de 10 mg/kg dos veces al día.	LAURAK® comprimidos recubiertos con película de 500 mg y 1000 mg. KEPPRA® comprimidos recubiertos con película de 250 mg, 500 mg y 1000 mg (también genéricos); solución oral 100 mg/ml (también genéricos); solución para perfusión intravenosa 100 mg/ml (también genéricos). TIRBAS® comprimidos recubiertos con película de 250 mg, 500 mg y 1000 mg. LEVETIRACETAM genérico solución para perfusión de 5 mg/ml.

Tabla A2.2. Posología y presentaciones autorizadas y comercializadas en España (continuación).

Nombre FAE	Posología	Presentación disponible
Oxcarbazepina	Adultos: Dosis de inicio de 600 mg/día, con incrementos semanales hasta llegar a dosis de 900 a 2400 mg/día en dos dosis. Niños: Dosis de inicio de 10 mg/kg/día hasta una dosis de mantenimiento de 30 mg/kg/día.	TRILEPTAL® comprimidos recubiertos con película de 300 mg y 600 mg (también genéricos); suspensión oral 60 mg/ml.
Tiagabina	Adultos (comedicados con inductores enzimáticos): Dosis de inicio de 15 mg/día. Incrementos de 5 a 15 mg por semana, hasta llegar a entre 30 y 45 mg/día. En los pacientes que no llevan inductores enzimáticos, la dosis de mantenimiento sería de 15 a 30 mg en dos o tres dosis al día.	GABITRIL® comprimidos recubiertos con película de 5 mg, 10 mg y 15 mg.
Pregabalina	La dosis de inicio es de 150 a 600 mg al día, administrados en dos o tres tomas. En pacientes con la función renal alterada, es necesario ajustar la dosis en función de la depuración de creatinina.	LYRICA®/ACIRYL®/GATICA® cápsulas de 75 mg, 150 mg y 300 mg y 25 mg para pacientes con la función renal alterada.
Zonisamida	Se recomienda una dosis inicial de 50 mg/día (25 mg cada 12 horas). Se incrementa la dosis a 100 mg/día tras una semana, y posteriormente se hacen aumentos de 100 mg/día cada una o dos semanas.	ZONEGRAN® cápsulas de 25 mg, 50 mg y 100 mg.
Rufinamida	En niños: Dosis inicial debe ser de 10 mg/kg/día, hasta llegar a los 45 mg/kg/día. En adultos: Se comienza con 200 mg/día y se aumenta la dosis diaria hasta llegar a 1600 mg/día.	INOVELON® comprimidos recubiertos con película de 100 mg, 200 mg y 400 mg; suspensión oral 40 mg/ml.
Eslicarbazepina	Dosificación sencilla, en una sola toma diaria. Se empieza con una dosis de 400 mg en una toma al día aumentando a 800 mg en una toma diaria tras 1-2 semanas de tratamiento.	ZEBINIX® comprimidos de 800 mg.
Lacosamida	La lacosamida se administra dos veces al día, con o sin alimentos. La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día. Después de una semana debe aumentarse hasta una dosis de 100 mg dos veces al día, dosis terapéutica inicial.	VIMPAT® comprimidos recubiertos con película de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg; solución para perfusión 10 mg/ml.
Perampanel	Una vez al día antes de acostarse. La dosis de inicio es de 2 mg/día. La dosis se incrementa hasta dosis de mantenimiento de 4-8 mg/día en crisis de inicio y 8 mg/día en crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.	FYCOMPA® comprimidos recubiertos con película de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg.
Retigabina	Con las comidas. Dividir dosis inicial diaria en 1-2 tomas y dosis diaria de mantenimiento en 2-3 tomas. Dosis inicial, 5-10 mg/día. Incrementos semanales de 5-10 mg/día. Dosis de mantenimiento en pacientes que toman inductores enzimáticos: 30-50 mg/día; en pacientes que no toman inductores enzimáticos, 15-30 mg/día.	TROBALT® comprimidos recubiertos con película de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg.
Valpromida	Epilepsia: Adultos: 300-900 mg 2 veces/día. Episodios maníacos en el trastorno bipolar: adultos dosis inicial recomendada: 750 mg/día. La dosis media diaria está comprendida entre 1000 y 2000 mg.	DEPAMIDE® comprimidos gastroresistentes de 300 mg.

FAE: fármaco antiepiléptico. * Medicamentos que contiene dos o más principios activos.

Tabla A2.3. Principales características farmacocinética de los FAE y su margen terapéutico de referencia.

Nombre FAE	F (%)	Tmax (h)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Eliminación predominante*	Semivida de eliminación (h)	Margen de referencia (µg/ml)
Fenobarbital	100	0,5–4	50–60	0,54 – 0,73	Biotransformación (CYP2C9, 2C19, 2E1)/Renal	73–139	15–40
Fenitoína	≈100	1–3	90	0,7	Biotransformación ⁵ (CYP2C9, 2C19)	22–40 ⁶	10–20 ^a
Carbamazepina	75–85	2–9	70–80	0,9–1,4	Biotransformación ⁴ (CYP1A2, 2C8, 3A4)	12–20 ^{4b}	4–12 ^b
Clonazepam	100	1–4	85	1,5–4,4	Biotransformación (CYP3A4)	17–56	0,02–0,07
Etosuximida	90–95	1–4	0	0,62–0,65	Biotransformación (CYP2B, 2E1, 3A4)	40–60	40–100
Primidona	≈100	2,7–4,2	15	0,6	Biotransformación (CYP2E1, 2C9?, 2C19?)	3–22	5–10
Valproato	≈100	1–2	90	0,15–0,2	Biotransformación (CYP2A6, 2C9, 2C19, 2B6, UGT1A3, 2B7)	13–15	50–100
Gabapentina	40–100 ³	2–3	0	0,9	Renal	5–9	2–20
Lamotrigina	100	1–3	55	1,2	Biotransformación (UGT1A4, 2B7)	15–35 8–20 ⁷ 30–90 ⁸	3–14
Vigabatrina	≈100	1-2	0	0,8	Renal	5–8	0,8–36
Topiramato	81–95	2–4	15	0,6–1	Renal/Biotransformación (CYP-dependiente))	20–30 10-15 ⁷	5–20
Levetiracetam	≈100	1	0	0,5–0,7	Renal/Biotransformación (esterasa tipo B)	6–8	12–46
Oxcarbazepina^{1,1b,2}	100	3–5	40	0,75	Biotransformación (Arlcetona reductasa, UGT**) /Renal	8-15 7-12 ⁷	NE (15–35 ^c)
Tiagabina	90–95	0,5–2	96	1,4	Biotransformación (CYP3A4)	5–9 2-4 ⁷	0,02–0,2
Pregabalina	>90	1-2	0	0,4	Renal	5–7	0,5–16 (NCE ^d)
Zonisamida	≈100	2–5	40–60	1,5	Biotransformación (CYP3A4,N-acetil-transferasas) /Renal	50–70 25-35 ⁷	10–40
Rufinamida	85 ³	4–6	26–35	0,7–1,1	Biotransformación (hidrólisis, no CYP-dependiente)	6–12 ≤8 ⁷	30–40

Tabla A2.3. Principales características farmacocinética de los FAE y su margen terapéutico de referencia (continuación).

Nombre FAE	F (%)	Tmax (h)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Eliminación predominante*	Semivida de eliminación (h)	Margen de referencia (µg/ml)
Eslicarbazepina (acetato) ^{1,1a,2}	≈100	1–4	30	2,7	Biotransformación/Renal (esterasas, UGT ^{**})	20–24	15–35 ^e
Lacosamida	100	0,5–4	15	0,6	Renal/Biotransformación	12-13	5–15
Perampanel	100	0,5-2,5	95	51–105	Biotransformación (CYP3A4/5)	70-110	NE
Retigabina	60	0,5–2	80	6,2	Biotransformación (UGT, N-acetilación)/Renal	8	NE
Valpromida	≈0,79	Véase valproico (ácido)					

FAE: fármaco antiepiléptico. CYP: citocromo P450. UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa.

*Cuando procede se indican las principales isoenzimas identificadas como responsables de la biotransformación.

**Vías para los metabolitos activos

¹Profármacos, metabolitos activos: ^{1a}eslicarbazepina; ^{1b} derivado monohidroxilado (MHD); ^{1c}ácido valproico; ²Valores referidos al metabolito activo. ³Limitada por la dosis. ⁴Experimenta autoinducción; ^{4b}Tras completarse la autoinducción. ⁵Metabolismo de capacidad limitada; ⁶Dependiente de la dosis; ⁷En presencia de inductores; ⁸En terapia concomitante con ácido valproico

^a 1–25 µg/ml para fenitoína libre. ^b 4–8 µg/ml en politerapia. ^c Para el metabolito activo (MDH). ^d Orientativo. ^e Margen de referencia para el metabolito activo de oxcarbazepina (10-hidroxicarbazepina: MDH) dado que ambas moléculas son idénticas. NCE: no claramente establecido. NE: no establecido.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Fenobarbital	A1, P1, P2,		FAE inhibidores****, dicumarol, propoxifeno	Muy frecuentes: temblor y náuseas. Frecuentes: anemia, trombocitopenia, aumento de peso, trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, sordera, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionadas con la dosis, hiponatremia, hemorragia, lesión hepática, dismenorrea, estado de confusión, alucinaciones, agresividad, agitación, trastorno de atención.
Fenitoína	A1, D2, E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, rifampicina, hierba de S. Juan, aciclovir, carboplatino, cisplatino, metotrexato	FAE inhibidores****, anti-depresivos (fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, sertralina, trazodona, viloxazina), Isoniazida, dicumarol, propoxifeno, clobazam, cloranfenicol, fluconazol, miconazol, sulfafenazol	Muy frecuentes: hipotensión, nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, rash cutáneo morbiliforme o escarlatiforme acompañado o no de fiebre.
Carbamazepina	A1, E1, P1, P2,	FAE inductores***, rifampicina, hierba de S. Juan	FAE inhibidores****, macrólidos, cimetidina, anti-depresivos (fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, trazodona, viloxazina), haloperidol, isoniazida, ketocozazol, metronidazol, ritonavir,	Muy frecuentes: leucopenia, mareo, ataxia, somnolencia, fatiga, náuseas, vómitos aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa, dermatitis alérgica y urticaria. Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia, edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea, cefalea, diplopía, trastornos de la acomodación (p. ej. visión borrosa), boca seca, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.
Clonazepam	P1, P2, Ind1	FAE inductores***	Cimetidina, ácido valproico, disulfiram, omeprazol	Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación, somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo y ataxia, diplopía, insuficiencia cardíaca, depresión respiratoria, debilidad muscular, cansancio. En lactantes y niños pequeños puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Fenobarbital	A1, P1, P2,		FAE inhibidores****, dicumarol, propoxifeno	Muy frecuentes: temblor y náuseas. Frecuentes: anemia, trombocitopenia, aumento de peso, trastornos extrapiramidales, estupor, somnolencia, convulsiones, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, sordera, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionadas con la dosis, hiponatremia, hemorragia, lesión hepática, dismenorrea, estado de confusión, alucinaciones, agresividad, agitación, trastorno de atención.
Fenitoína	A1, D2, E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, rifampicina, hierba de S. Juan, aciclovir, carboplatino, cisplatino, metotrexato	FAE inhibidores****, anti-depresivos (fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, sertralina, trazodona, viloxazina), Isoniazida, dicumarol, propoxifeno, clobazam, cloranfenicol, fluconazol, miconazol, sulfafenazol	Muy frecuentes: hipotensión, nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Frecuentes: náuseas, vómitos, estreñimiento, rash cutáneo morbiliforme o escarlatini-forme acompañado o no de fiebre.
Carbamazepina	A1, E1, P1, P2,	FAE inductores***, rifampicina, hierba de S. Juan	FAE inhibidores****, macrólidos, cimetidina, anti-depresivos (fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, trazodona, viloxazina), haloperidol, isoniazida, ketocozazol, metronidazol, ritonavir,	Muy frecuentes: leucopenia, mareo, ataxia, somnolencia, fatiga, náuseas, vómitos aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa, dermatitis alérgica y urticaria. Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia, edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea, cefalea, diplopía, trastornos de la acomodación (p. ej. visión borrosa), boca seca, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.
Clonazepam	P1, P2, Ind1	FAE inductores***	Cimetidina, ácido valproico, disulfiram, omeprazol	Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación, somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo y ataxia, diplopía, insuficiencia cardíaca, depresión respiratoria, debilidad muscular, cansancio. En lactantes y niños pequeños puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Etosuximida	P3,	FAE inductores***, rifampicina ,	Ácido valproico, isoniazida, ritonavir	Frecuencia no conocida: leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, neutrofilia y eosinofilia, inflamación de los ganglios linfáticos, alteraciones del sueño, terrores nocturnos, agresividad, somnolencia, cefaleas, mareos, irritabilidad, hiperactividad, letargia, fatiga, ataxia, euforia, hipo, miopía, anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico o abdominal, pérdida de peso y diarrea, hiperplasia gingival e inflamación de la lengua, urticaria, rash eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, alopecia, hematuria microscópica y sangrado vaginal.
Primidona	A1, P1, P2		FAE inhibidores****, dicumarol, propoxifeno	Frecuencia no conocida: somnolencia, apatía, alteraciones visuales, náuseas, cefalea, mareo, vómitos, nistagmo y ataxia.
Valproato	A1, D2, D3, D4, E5, P2	FAE inductores***, rifampicina, anticonceptivos orales, estiripentol, meropenem, paripenem, naproxeno, ritonavir	Isoniazida, sertralina, clonazepam, felbamato, clorpromazina, fluoxetina, cimetidina	Muy frecuentes: problemas de coordinación y equilibrio, sobre todo en pacientes de edad avanzada, somnolencia al inicio de la jornada. Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas, particularmente erupciones maculopapulares escarlatiniformes o morbiliformes.
Gabapentina	A1, A2, A3, P1, P2			Muy frecuentes: infección viral, somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y fiebre. Frecuentes: neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, otitis media, leucopenia, anorexia, aumento del apetito, hostilidad, confusión y debilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamientos anormales, convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, disminución o ausencia de reflejos, trastornos de la visión como ambliopía y diplopía, vértigo, hipertensión, vasodilatación, disnea, bronquitis, faringitis, resfriado, rinitis, vómitos, náuseas, anormalidades dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta, flatulencia, edema facial, púrpura, rash, prurito, acné, artralgia, mialgia, dolor de espalda, tirones, incontinencia, impotencia, edema generalizados o periféricos, anormalidades en el caminar, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal, recuento de leucocitos disminuido, ganancia de peso.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Lamotrigina	A1, E1, E5, E7, P1, P2	FAE inductores***, rifampicina, eslicarbazepina, acetaminofeno, olanzapina, ritonavir, anticonceptivos orales	Ácido valproico, sertralina	Muy frecuentes: dolor de cabeza, erupción cutánea. Frecuentes: agresividad, irritabilidad, somnolencia, mareo, temblor, insomnio, agitación, náuseas, vómitos, diarrea, sequedad de boca, artralgia, cansancio, dolor, dolor de espalda.
Vigabatrina	E8, P1			Muy frecuentes: somnolencia, defectos de los campos visuales, artralgia y fatiga. Frecuentes: anemia, agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide, trastorno del habla, dolor de cabeza, mareo, parestesia, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental, temblor, visión borrosa, diplopía, nistagmo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, edema, irritabilidad, aumento de peso.
Topiramato	E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, eslicarbazepina	Amitriptilina, litio, metformina, propranolol, sumatriptán	Muy frecuentes: disminución del peso, parestesias, somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, nasofaringitis, fatiga, depresión. Frecuentes: aumento de peso, anemia, alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación, visión borrosa, diplopía, alteración visual, vértigo, tinitus, dolor en el oído, disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal, nefrolitiasis, polaquiuria, disuria, alopecia, exantema, prurito, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho, anorexia, pérdida de apetito, pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, hipersensibilidad, bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Levetiracetam	A1, E1, E2, E5, P1			<p>Muy frecuentes: nasofaringitis, somnolencia, cefalea.</p> <p>Frecuentes: anorexia, depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nervosismo/irritabilidad, convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor, vértigo, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas, rash, astenia/fatiga.</p>
Oxcarbazepina	E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, anti-conceptivos orales, ind9: verapamilo	Inb13	<p>Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga.</p> <p>Frecuentes: hiponatremia, estado confusional, depresión, apatía, agitación, labilidad afectiva, ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, visión borrosa, alteraciones visuales, vértigo, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, exantema, alopecia, acné, astenia.</p>
Tiagabina	A1, D2, P1, P2, Ind1			<p>Muy frecuentes: carácter depresivo, nerviosismo, dificultad en la concentración, vértigo, temblor, somnolencia, cansancio.</p> <p>Frecuentes: labilidad emocional, diarrea, dolor abdominal, equimosis.</p>
Pregabalina	A5, E2, E5, P1, P2			<p>Muy frecuentes: mareo, somnolencia, cefalea.</p> <p>Frecuentes: nasofaringitis, aumento del apetito, estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida, ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo, visión borrosa, diplopía, vértigo, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca, calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical, disfunción eréctil, edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga, aumento de peso.</p>
Zonisamida	A1, E5, P1, P2	FAE inductores***, risperidona		<p>Muy frecuentes: anorexia, agitación, irritabilidad, estado de confusión, depresión, ataxia, mareos, trastorno de la memoria, somnolencia, diplopía, disminución del bicarbonato.</p> <p>Frecuentes: equimosis, hipersensibilidad, inestabilidad afectiva, ansiedad, insomnio, trastorno psicótico, bradifrenia, trastorno del habla, temblor, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, exantema, prurito, alopecia, nefrolitiasis, fatiga, enfermedad pseudogripal, pirexia, edema periférico, pérdida de peso.</p>

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Rufinamida	A2, A6, P1, P2	FAE inductores***, vigabatrina	Ácido valproico	Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, mareos, náuseas, vómitos, fatiga. Frecuentes: neumonía, gripe, nasofaringitis, infección del oído, sinusitis, rinitis, anorexia, trastorno de apetito, disminución del apetito, ansiedad, insomnio, estado epiléptico, convulsión, coordinación anormal, nistagmo, hiperactividad psicomotora, temblores, diplopía, visión borrosa, vértigo, epistaxis, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, diarrea, erupción cutánea, acné, dolor de espalda, oligomenorrea, trastorno de la marcha, disminución de peso, traumatismo craneal, contusión.
Eslicarbazepina	P1	FAE inductores***		Muy frecuentes: mareo, somnolencia. Frecuentes: hiponatremia, disminución del apetito, insomnio, cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, alteración de la marcha, astenia.
Lacosamida	P1, P2			Muy frecuentes: mareo, dolor de cabeza, diplopía, náuseas. Frecuentes: depresión, estado de confusión, insomnio, trastornos del equilibrio, alteraciones de la coordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, somnolencia. Temblor, nistagmo, hipoestesia, disartria, trastorno de la atención, parestesia, visión borrosa, vértigo, tinnitus, vómitos, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, sequedad de boca, diarrea, prurito, rash, espasmos musculares, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez, caídas, laceraciones en la piel, contusión.
Perampanel	A4, D1	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato (se prevé efecto de otros inductores, como rifampicina y hierba de S. Juan)	Inb14	Muy frecuentes: mareo, somnolencia. Frecuentes: disminución del apetito, aumento del apetito, agresividad, enfado, ansiedad, estado de confusión, ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, irritabilidad, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, dolor de espalda, trastorno de la marcha, fatiga, aumento del peso, caída.

FAE: fármacos antiepilépticos. Ref.: referencias. IV: intravenoso. HTA: hipertensión arterial. SNC: sistema nervioso central.

*Factores relacionados con los procesos de absorción (A), unión a proteínas y distribución (D) y eliminación (E), se incluyen algunas recomendaciones posológicas (P).

**Interacciones más significativas a nivel del metabolismo

A1: Alimentos disminuyen la velocidad de absorción. A2: Absorción dosis-dependiente. A3: Antiácidos disminuyen la absorción. A4: Alimentos ricos de elevado contenido en grasas reducen Cmax 28-40 % pero no afectan la cuantía de la absorción (AUC). A5: Alimentos disminuyen la velocidad y cuantía de la absorción. A6: Alimentos aumentan la biodisponibilidad (AUC) ≈ 34%.

D1: Unión a proteínas disminuye en alteración leve-moderada de la función hepática. D2: Desplazado de la unión a proteínas por fármacos altamente unidos. D3: Fracción libre disminuye en ancianos. D4: Fracción libre aumenta en las últimas fases del embarazo y en alteración de la función renal o hepática con albúmina disminuida.

E1: Aclaramiento aumenta en embarazo. E2: CL disminuye en ancianos. E3: Variabilidad farmacogenética demostrada en el metabolismo. E4: CL disminuye en neonatos. E5: CL aumenta en niños. E6: CL disminuye en enfermedad hepática. E7: CL disminuye moderadamente en ancianos. E8: Eliminación condicionada por la función renal.

P1: Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con función renal alterada. P2: Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con función hepática alterada. P3: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal o hepática leve-moderada.

***FAE inductores: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (felbamato y rufinamida pueden comportarse como inductores o inhibidores)

****FAE inhibidores: estiripentol y ácido valproico (felbamato y rufinamida pueden comportarse como inductores o inhibidores).

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Etosuximida	P3,	FAE inductores***, rifampicina ,	Ácido valproico, isoniazida, ritonavir	Frecuencia no conocida: leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, neutrofilia y eosinofilia, inflamación de los ganglios linfáticos, alteraciones del sueño, terrores nocturnos, agresividad, somnolencia, cefaleas, mareos, irritabilidad, hiperactividad, letargia, fatiga, ataxia, euforia, hipo, miopía, anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico o abdominal, pérdida de peso y diarrea, hiperplasia gingival e inflamación de la lengua, urticaria, rash eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, alopecia, hematuria microscópica y sangrado vaginal.
Primidona	A1, P1, P2		FAE inhibidores****, dicumarol, propoxifeno	Frecuencia no conocida: somnolencia, apatía, alteraciones visuales, náuseas, cefalea, mareo, vómitos, nistagmo y ataxia.
Valproato	A1, D2, D3, D4, E5, P2	FAE inductores***, rifampicina, anticonceptivos orales, estiripentol, meropenem, paripenem, naproxeno, ritonavir	Isoniazida, sertralina, clonazepam, felbamato, clorpromazina, fluoxetina, cimetidina	Muy frecuentes: problemas de coordinación y equilibrio, sobre todo en pacientes de edad avanzada, somnolencia al inicio de la jornada. Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas, particularmente erupciones maculopapulares escarlatiniformes o morbiliformes.
Gabapentina	A1, A2, A3, P1, P2			Muy frecuentes: infección viral, somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y fiebre. Frecuentes: neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, otitis media, leucopenia, anorexia, aumento del apetito, hostilidad, confusión y debilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamientos anormales, convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, disminución o ausencia de reflejos, trastornos de la visión como ambliopía y diplopía, vértigo, hipertensión, vasodilatación, disnea, bronquitis, faringitis, resfriado, rinitis, vómitos, náuseas, anormalidades dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta, flatulencia, edema facial, púrpura, rash, prurito, acné, artralgia, mialgia, dolor de espalda, tirones, incontinencia, impotencia, edema generalizados o periféricos, anormalidades en el caminar, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal, recuento de leucocitos disminuido, ganancia de peso.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Lamotrigina	A1, E1, E5, E7, P1, P2	FAE inductores***, rifampicina, eslicarbazepina, acetaminofeno, olanzapina, ritonavir, anticonceptivos orales	Ácido valproico, sertralina	Muy frecuentes: dolor de cabeza, erupción cutánea. Frecuentes: agresividad, irritabilidad, somnolencia, mareo, temblor, insomnio, agitación, náuseas, vómitos, diarrea, sequedad de boca, artralgia, cansancio, dolor, dolor de espalda.
Vigabatrina	E8, P1			Muy frecuentes: somnolencia, defectos de los campos visuales, artralgia y fatiga. Frecuentes: anemia, agitación, agresión, nerviosismo, depresión, reacción paranoide, trastorno del habla, dolor de cabeza, mareo, parestesia, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental, temblor, visión borrosa, diplopía, nistagmo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, edema, irritabilidad, aumento de peso.
Topiramato	E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, eslicarbazepina	Amitriptilina, litio, metformina, propranolol, sumatriptán	Muy frecuentes: disminución del peso, parestesias, somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, nasofaringitis, fatiga, depresión. Frecuentes: aumento de peso, anemia, alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, trastorno del equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación, visión borrosa, diplopía, alteración visual, vértigo, tinitus, dolor en el oído, disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal, nefrolitiasis, polaquiuria, disuria, alopecia, exantema, prurito, artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho, anorexia, pérdida de apetito, pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general, hipersensibilidad, bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal.

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Levetiracetam	A1, E1, E2, E5, P1			<p>Muy frecuentes: nasofaringitis, somnolencia, cefalea.</p> <p>Frecuentes: anorexia, depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nervosismo/irritabilidad, convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor, vértigo, tos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas, rash, astenia/fatiga.</p>
Oxcarbazepina	E1, E2, E5, P1, P2	FAE inductores***, anti-conceptivos orales, ind9: verapamilo	Inb13	<p>Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga.</p> <p>Frecuentes: hiponatremia, estado confusional, depresión, apatía, agitación, labilidad afectiva, ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, visión borrosa, alteraciones visuales, vértigo, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, exantema, alopecia, acné, astenia.</p>
Tiagabina	A1, D2, P1, P2, Ind1			<p>Muy frecuentes: carácter depresivo, nerviosismo, dificultad en la concentración, vértigo, temblor, somnolencia, cansancio.</p> <p>Frecuentes: labilidad emocional, diarrea, dolor abdominal, equimosis.</p>
Pregabalina	A5, E2, E5, P1, P2			<p>Muy frecuentes: mareo, somnolencia, cefalea.</p> <p>Frecuentes: nasofaringitis, aumento del apetito, estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida, ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo, visión borrosa, diplopía, vértigo, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca, calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical, disfunción eréctil, edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga, aumento de peso.</p>
Zonisamida	A1, E5, P1, P2	FAE inductores***, risperidona		<p>Muy frecuentes: anorexia, agitación, irritabilidad, estado de confusión, depresión, ataxia, mareos, trastorno de la memoria, somnolencia, diplopía, disminución del bicarbonato.</p> <p>Frecuentes: equimosis, hipersensibilidad, inestabilidad afectiva, ansiedad, insomnio, trastorno psicótico, bradifrenia, trastorno del habla, temblor, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, exantema, prurito, alopecia, nefrolitiasis, fatiga, enfermedad pseudogripal, pirexia, edema periférico, pérdida de peso.</p>

Tabla A2.4. Principales factores que afectan la farmacocinética de los FAE y sus reacciones adversas.

Nombre FAE	Factores que afectan a la farmacocinética*	Interacciones**		Reacción adversa
		Inductores enzimáticos	Inhibidores enzimáticos	
Rufinamida	A2, A6, P1, P2	FAE inductores***, vigabatrina	Ácido valproico	Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, mareos, náuseas, vómitos, fatiga. Frecuentes: neumonía, gripe, nasofaringitis, infección del oído, sinusitis, rinitis, anorexia, trastorno de apetito, disminución del apetito, ansiedad, insomnio, estado epiléptico, convulsión, coordinación anormal, nistagmo, hiperactividad psicomotora, temblores, diplopía, visión borrosa, vértigo, epistaxis, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, diarrea, erupción cutánea, acné, dolor de espalda, oligomenorrea, trastorno de la marcha, disminución de peso, traumatismo craneal, contusión.
Eslicarbazepina	P1	FAE inductores***		Muy frecuentes: mareo, somnolencia. Frecuentes: hiponatremia, disminución del apetito, insomnio, cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, alteración de la marcha, astenia.
Lacosamida	P1, P2			Muy frecuentes: mareo, dolor de cabeza, diplopía, náuseas. Frecuentes: depresión, estado de confusión, insomnio, trastornos del equilibrio, alteraciones de la coordinación, deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, somnolencia. Temblor, nistagmo, hipoestesia, disartria, trastorno de la atención, parestesia, visión borrosa, vértigo, tinnitus, vómitos, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, sequedad de boca, diarrea, prurito, rash, espasmos musculares, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez, caídas, laceraciones en la piel, contusión.
Perampanel	A4, D1	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato (se prevé efecto de otros inductores, como rifampicina y hierba de S. Juan)	Inb14	Muy frecuentes: mareo, somnolencia. Frecuentes: disminución del apetito, aumento del apetito, agresividad, enfado, ansiedad, estado de confusión, ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, irritabilidad, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, dolor de espalda, trastorno de la marcha, fatiga, aumento del peso, caída.

FAE: fármacos antiepilépticos. Ref.: referencias. IV: intravenoso. HTA: hipertensión arterial. SNC: sistema nervioso central.

*Factores relacionados con los procesos de absorción (A), unión a proteínas y distribución (D) y eliminación (E), se incluyen algunas recomendaciones posológicas (P).

**Interacciones más significativas a nivel del metabolismo

A1: Alimentos disminuyen la velocidad de absorción. A2: Absorción dosis-dependiente. A3: Antiácidos disminuyen la absorción. A4: Alimentos ricos de elevado contenido en grasas reducen Cmax 28-40 % pero no afectan la cuantía de la absorción (AUC). A5: Alimentos disminuyen la velocidad y cuantía de la absorción. A6: Alimentos aumentan la biodisponibilidad (AUC) ≈ 34%.

D1: Unión a proteínas disminuye en alteración leve-moderada de la función hepática. D2: Desplazado de la unión a proteínas por fármacos altamente unidos. D3: Fracción libre disminuye en ancianos. D4: Fracción libre aumenta en las últimas fases del embarazo y en alteración de la función renal o hepática con albúmina disminuida.

E1: Aclaramiento aumenta en embarazo. E2: CL disminuye en ancianos. E3: Variabilidad farmacogenética demostrada en el metabolismo. E4: CL disminuye en neonatos. E5: CL aumenta en niños. E6: CL disminuye en enfermedad hepática. E7: CL disminuye moderadamente en ancianos. E8: Eliminación condicionada por la función renal.

P1: Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con función renal alterada. P2: Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con función hepática alterada. P3: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal o hepática leve-moderada.

***FAE inductores: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (felbamato y rufinamida pueden comportarse como inductores o inhibidores)

****FAE inhibidores: estiripentol y ácido valproico (felbamato y rufinamida pueden comportarse como inductores o inhibidores).

A3) Resultados de los criterios de inclusión/exclusión

A3.1. Información de la base de datos de CBZ

A3.2. Información de la base de datos de PB

A3.3. Información de la base de datos de VPA



Información Base de Datos – Antiepilépticos (CBZ)

Base de datos general Monoterapia: 12/02/1987 – 24/06/2013

Monoterapia: 65 446 muestras de pacientes.

CBZ:

Base de datos CBZ completa en Monoterapia: 19/05/1993 – 24/06/2013

Monoterapia CBZ: 14 667 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (12/06/1993 – 26/04/2013)

Base de datos monoterapia VPA: 696 muestras de pacientes, 341 pacientes.

≥65 años:

95 muestras (37 varones, 58 mujeres), 53 pacientes (22 varones, 31 mujeres).

≥15 y <65 años:

388 muestras (177 varones, 211 mujeres), 199 pacientes (97 varones, 102 mujeres).

<15 años:

213 muestras (150 varones, 63 mujeres), 106 pacientes (72 varones, 34 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	14 667	11 594/ 11 594	3073
Ausencia de registro Cp	3073	17/11 611	3056
Paciente no cumplidor	3056	1217/12 836	1831
Paciente no validado*	1831	331/13 167	1500
Evolución no positiva**	1500	758/13 925	742
Ausencia de peso	742	6/13 931	736
Ausencia de talla	736	11/13 942	725
Ausencia de edad	725	0/13 942	725
Peso y talla ficticios	725	8/13 950	717
Ausencia del tiempo de muestreo	717	10/13 960	707
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	707	---/---	707
BMI < 16 o ≥ 40	707	11/13 971	696
Total	14 667	13 971	696

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

Base de datos general Biterapia: 13/09/1990 – 26/06/2013

Biterapia: 25 534 muestras de pacientes.

Biterapia con CBZ: 13 540 muestras de pacientes.

CBZ-PB:

Base de datos CBZ-PB completa en Biterapia: 11/06/1993 – 16/05/2013

Biterapia CBZ-PB: 3680 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (25/09/1993 – 26/01/2013)

Base de datos Biterapia CBZ: 96 muestras de pacientes, 50 pacientes.

≥65 años:

14 muestras (6 varones, 8 mujeres), 8 pacientes (4 varones, 4 mujeres).

≥15 y <65 años:

82 muestras (58 varones, 24 mujeres), 42 pacientes (27 varones, 15 mujeres).

<15 años:

0 muestras (0 varones, 0 mujeres), 0 pacientes (0 varones, 0 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	3680	3131/3131	549
Ausencia de registro Cp	549	5/3136	544
Paciente no cumplidor	544	223/3359	321
Paciente no validado (CBZ)**	321	43/3402	278
Paciente no validado (PB)**	278	17/3419	261
Evolución no positiva***	261	155/3574	106
Ausencia de peso	106	0/3574	106
Ausencia de talla	106	4/3578	102
Ausencia de edad	102	0/3578	102
Peso y talla ficticios	102	3/3581	99
Ausencia del tiempo de muestreo	99	2/3583	97
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	97	----/----	97
BMI < 16 o ≥ 40	97	1/3584	96
Total	3680	3584	96

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

CBZ-PHT:

Base de datos CBZ-PHT completa en Biterapia: 02/04/1992 – 27/02/2013

Biterapia CBZ-PHT: 3701 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (07/04/1992 – 21/11/2012)

Base de datos Biterapia CBZ: 77 muestras de pacientes, 28 pacientes.

≥65 años:

33 muestras (14 varones, 19 mujeres), 10 pacientes (3 varones, 7 mujeres).

≥15 y <65 años:

44 muestras (22 varones, 22 mujeres), 21 pacientes (11 varones, 11 mujeres).

<15 años:

0 muestras (0 varones, 0 mujeres), 0 pacientes (0 varones, 0 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	3701	3159/3159	542
Ausencia de registro Cp	542	1/3160	541
Paciente no cumplidor	541	188/3348	353
Paciente no validado (CBZ)*	353	45/3393	308
Paciente no validado (PHT)*	308	39/3432	269
Evolución no positiva**	269	187/3619	82
Ausencia de peso	82	0/3619	82
Ausencia de talla	82	5/3624	77
Ausencia de edad	77	0/3624	77
Peso y talla ficticios	77	0/3624	77
Ausencia del tiempo de muestreo	77	0/3624	77
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	77	---/---	77
BMI < 16 o ≥ 40	77	0/3624	77
Total	3701	3624	77

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

CBZ-VPA:

Base de datos CBZ-VPA completa en Biterapia: 11/05/1993 – 26/06/2013

Biterapia CBZ-VPA: 6159 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (11/09/1993 – 26/06/2013)

Base de datos Biterapia CBZ: 176 muestras de pacientes, 63 pacientes.

≥65 años:

8 muestras (6 varones, 2 mujeres), 6 pacientes (4 varones, 2 mujeres).

≥15 y <65 años:

144 muestras (48 varones, 96 mujeres), 47 pacientes (23 varones, 24 mujeres).

<15 años:

24 muestras (16 varones, 8 mujeres), 12 pacientes (6 varones, 6 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	6159	5237/5237	922
Ausencia de registro Cp	922	9/5246	913
Paciente no cumplidor	913	308/5554	605
Paciente no validado (CBZ)*	605	75/5629	530
Paciente no validado (VPA)*	530	49/5678	481
Evolución no positiva**	481	293/5971	188
Ausencia de peso	188	0/5971	188
Ausencia de talla	188	5/5976	183
Ausencia de edad	183	0/5976	183
Peso y talla ficticios	183	2/5978	181
Ausencia del tiempo de muestreo	181	3/5981	178
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	178	---/---	178
BMI < 16 o ≥ 40	178	2/5983	176
Total	6159	5983	176

**Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

***Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

Información Base de Datos – Antiepilépticos (PB)

Base de datos general Monoterapia: 12/02/1987 – 24/06/2013

Monoterapia: 65 446 muestras de pacientes.

PB:

Base de datos PB completa en Monoterapia: 17/05/1993 – 11/06/2013

Monoterapia PB: 7783 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (05/07/1993 – 31/01/2013)

Base de datos monoterapia VPA: 411 muestras de pacientes, 184 pacientes.

411 muestras (208 varones, 203 mujeres), 184 pacientes (98 varones, 86 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	7783	5991/5991	1792
Ausencia de registro Cp	1792	8/5999	1784
Paciente no cumplidor	1784	753/6752	1031
Paciente no validado*	1031	172/6924	859
Evolución no positiva**	859	392/7316	467
Ausencia de peso	467	4/7320	463
Ausencia de talla	463	36/7356	427
Ausencia de edad	427	1/7357	426
Peso y talla ficticios	426	4/7361	422
Ausencia del tiempo de muestreo	422	0/7361	422
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	422	---/---	422
BMI < 16 o ≥ 40	422	9/7370	413
Interacciones Farmacológicas	413	2/7371	411
Total	7783	7371	411

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

Base de datos general Biterapia: 13/09/1990 – 26/06/2013

Base de datos PB Biterapia: 15/01/1992 – 16/05/2013

Biterapia: 25 534 muestras de pacientes.

Biterapia con PB: 11 643 muestras de pacientes.

PB-CBZ:

Base de datos PB-CBZ completa en Biterapia: 11/06/1993 – 16/05/2013

Biterapia PB-CBZ: 3680 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (25/10/1993 – 08/07/2012)

Base de datos Biterapia PB: 84 muestras de pacientes, 45 pacientes.

84 muestras (56 varones, 28 mujeres), 45 pacientes (28 varones, 17 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	3680	3122/3122	558
Ausencia de registro Cp	558	45/3167	513
Paciente no cumplidor	513	198/3365	315
Paciente no validado (PB)*	315	44/3409	271
Paciente no validado (CBZ)*	271	11/3420	260
Evolución no positiva**	260	154/3574	106
Ausencia de peso	106	0/3574	106
Ausencia de talla	106	11/3585	95
Ausencia de edad	95	0/3585	95
Peso y talla ficticios	95	1/3586	94
Ausencia del tiempo de muestreo	94	4/3590	90
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	90	----/----	90
BMI < 16 o ≥ 40	90	4/3594	86
Interacción farmacológica	86	2/3596	84
Total	3680	3596	84

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

PB-PHT:

Base de datos PB-PHT completa en Biterapia: 15/01/1992 – 04/04/2013

Biterapia PB-PHT: 6480 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (10/05/1992 – 20/09/2012)

Base de datos Biterapia PB: 197 muestras de pacientes, 81 pacientes.

197 muestras (120 varones, 77 mujeres), 81 pacientes (58 varones, 23 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	6480	5521/5521	959
Ausencia de registro Cp	959	64/5585	895
Paciente no cumplidor	895	333/5918	562
Paciente no validado (PB)*	562	57/5975	505
Paciente no validado (PHT)*	505	13/5988	492
Evolución no positiva**	492	267/6255	225
Ausencia de peso	225	0/6255	225
Ausencia de talla	225	21/6276	204
Ausencia de edad	204	0/6276	204
Peso y talla ficticios	204	2/6278	202
Ausencia del tiempo de muestreo	202	0/6278	202
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	202	----/----	202
BMI < 16 o ≥ 40	202	2/6280	200
Interacción farmacológica	200	3/6279	197
Total	6480	6279	197

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

PB-VPA:

Base de datos PB-VPA completa en Biterapia: 16/07/1993 – 16/05/2013

Biterapia PB-VPA: 1483 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (30/08/1993 – 27/01/2013)

Base de datos Biterapia PB: 22 muestras de pacientes, 9 pacientes.

22 muestras (8 varones, 14 mujeres), 9 pacientes (5 varones, 4 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	1483	1264/1264	219
Ausencia de registro Cp	219	1/1265	218
Paciente no cumplidor	218	100/1365	118
Paciente no validado (PB)*	118	13/1378	105
Paciente no validado (VPA)*	105	10/1388	95
Evolución no positiva**	95	62/1450	34
Ausencia de peso	34	0/1450	33
Ausencia de talla	33	2/1452	31
Ausencia de edad	31	0/1452	31
Peso y talla ficticios	31	0/1452	31
Ausencia del tiempo de muestreo	31	1/1453	30
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	30	----/----	30
BMI < 16 o ≥ 40	30	1/1454	29
Interacción farmacológica	29	7/1454	22
Total	1483	1454	22

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

Información Base de Datos – Antiepilépticos (VPA)

Base de datos general Monoterapia: 12/02/1987 – 24/06/2013

Monoterapia: 65 446 muestras de pacientes.

VPA:

Base de datos VPA completa en Monoterapia: 18/01/1993 – 24/06/2013

Monoterapia VPA: 24 367 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (22/06/1993 – 17/04/2013)

Base de datos monoterapia VPA: 1144 muestras de pacientes, 583 pacientes.

≥15 años:

498 muestras (257 varones, 241 mujeres), 271 pacientes (143 varones, 128 mujeres).

<15 años:

646 muestras (368 varones, 278 mujeres), 336 pacientes (190 varones, 146 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	24 367	18 211/18 212	6155
Ausencia de registro Cp	6155	26/18 238	6129
Paciente no cumplidor	6129	2619/20 857	3510
Paciente no validado*	3510	681/21 538	2829
Evolución no positiva**	2829	1373/22 911	1456
Ausencia de peso	1456	3/22 914	1453
Ausencia de talla	1453	208/23 122	1245
Ausencia de edad	1245	2/23 124	1243
Peso y talla ficticios	1243	4/23 128	1239
Ausencia del tiempo de muestreo	1239	17/23 145	1222
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	1222	14/23 159	1208
BMI < 16 o ≥ 40	1208	52/23 211	1156
Interacciones farmacológicas	1156	12/23 223	1144
Total	24 367	23 223	1144

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

Base de datos general Biterapia: 13/09/1990 – 26/06/2013

Biterapia: 25 534 muestras de pacientes.

Biterapia con VPA: 10 522 muestras de pacientes.

VPA-CBZ:

Base de datos VPA-CBZ completa en Biterapia: 11/05/1993 – 26/06/2013

Biterapia VPA-CBZ: 6159 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (02/09/1993 – 30/05/2012)

Base de datos Biterapia VPA: 145 muestras de pacientes, 51 pacientes.

≥15 años:

129 muestras (43 varones, 86 mujeres), 43 pacientes (23 varones, 20 mujeres).

<15 años:

16 muestras (9 varones, 7 mujeres), 9 pacientes (5 varones, 4 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	6159	5143/5141	1018
Ausencia de registro Cp	1018	57/5198	961
Paciente no cumplidor	961	303/5501	658
Paciente no validado (VPA)*	658	131/5632	527
Paciente no validado (CBZ)*	527	12/5644	515
Evolución no positiva**	515	340/5984	175
Ausencia de peso	175	0/5984	175
Ausencia de talla	175	14/5998	161
Ausencia de edad	161	0/5998	161
Peso y talla ficticios	161	3/6001	158
Ausencia del tiempo de muestreo	158	2/6003	156
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	156	2/6005	154
BMI < 16 o ≥ 40	154	1/6006	153
Interacciones farmacológicas	153	8/6014	145
Total	6159	6014	145

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

VPA-PHT:

Base de datos VPA-PHT completa en Biterapia: 08/06/1991 – 24/06/2013

Biterapia VPA-PHT: 2880 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (18/09/1996 – 30/05/2012)

Base de datos Biterapia VPA: 24 muestras de pacientes, 15 pacientes.

≥15 años:

23 muestras (12 varones, 11 mujeres), 14 pacientes (9 varones, 5 mujeres).

<15 años:

1 muestras (1 varones, 0 mujeres), 1 pacientes (1 varones, 0 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	2880	2438/2438	442
Ausencia de registro Cp	442	33/2471	409
Paciente no cumplidor	409	211/2682	198
Paciente no validado (VPA)*	198	51/2733	147
Paciente no validado (PHT)*	147	4/2737	143
Evolución no positiva**	143	95/2832	48
Ausencia de peso	48	0/2832	48
Ausencia de talla	48	8/2840	40
Ausencia de edad	40	0/2840	40
Peso y talla ficticios	40	3/2843	37
Ausencia del tiempo de muestreo	37	0/2843	37
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	37	1/2844	36
BMI < 16 o ≥ 40	36	3/2847	33
Interacciones farmacológicas	33	9/2856	24
Total	2880	2856	24

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

VPA-PB:

Base de datos VPA-PB completa en Biterapia: 16/07/1993 – 16/05/2013

Biterapia VPA-PB: 1482 muestras de pacientes.

Tras criterios de inclusión/exclusión: (16/07/1993 – 13/12/2012)

Base de datos Biterapia VPA: 28 muestras de pacientes, 14 pacientes.

≥15 años:

27 muestras (10 varones, 17 mujeres), 13 pacientes (7 varones, 6 mujeres).

<15 años:

1 muestras (0 varones, 1 mujeres), 1 pacientes (0 varones, 1 mujeres).

CRITERIO DE EXCLUSIÓN	CONCENTRACIONES DE PARTIDA	CONCENTRACIONES EXCLUIDAS (parcial/acumulada)	CONCENTRACIONES DISPONIBLES
Datos duplicados	1482	1251/1250	232
Ausencia de registro Cp	232	18/1268	214
Paciente no cumplidor	214	91/1359	123
Paciente no validado (VPA)*	123	23/1382	100
Paciente no validado (PHT)*	100	0/1382	100
Evolución no positiva**	100	65/1447	35
Ausencia de peso	35	0/1447	35
Ausencia de talla	35	2/1449	33
Ausencia de edad	33	0/1449	33
Peso y talla ficticios	33	0/1449	33
Ausencia del tiempo de muestreo	33	0/1449	33
Relación Dosis/Peso/Concentración > 5DE	33	2/1451	31
BMI < 16 o ≥ 40	----	11452	30
Interacciones farmacológicas	30	2/1454	28
Total	1482	1454	28

*Paciente con información no considerada útil por dudar de la veracidad de alguno de los datos recogidos.

**Pacientes con una evolución no positiva, posible interacción u otra situación no controlada.

A4) Control stream

A4.1. Modelo final de CBZ menores de 15 años

```

$PROBLEM POBLACION CBZ MENENORES 15 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS
OXC RFM SUT VIG ZON OMC DCBZ DPHT DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP
DOT
$DATA CBZ_MEN_15p.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)*((IBW2/41.9)**THETA(2))
TVCL=A
CL=TVCL*(1+(ETA(1)))
C=THETA(3)*TBW
TVV=C
V=TVV*(1+(ETA(2)))
KA=0.65
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(2.33) ;CL
(0.54) ;IBW2
(1.79 FIX) ;V
$OMEGA
0.03
0.0625 FIX
$SIGMA
0.02
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT
ONEHEADER FILE=SDTABC306
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABC306
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 DCBZ DPHT DPB
DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABC306
$TABLE ID SEX PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS OXC RFM SUT VIG ZON OMC RPO
FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABC306

```



A4.2. Modelo final de CBZ entre 15 y 65 años

```
$PROBLEM POBLACION CARBAMAZEPINA 15-65 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS
OXC RFM SUT VIG ZON OMC DCBZ DPHT DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP
DOT
$DATA CBZ_MAI_15_MEN_65_VALID_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)
B=(THETA(2)**PB)*(THETA(3)**PHT)*(THETA(4)**VLP)
TVCL=A*B
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
C=THETA(5)*TBW
TVV=C
V=TVV*EXP(ETA(2))
KA=0.65
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(3.2) ;CL
(1.45) ;PB
(1.59) ;PHT
(1.19) ;VLP
(1.2) FIX ;V
$OMEGA
0.075
0.0625 FIX
$SIGMA
0.0301
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABC229d
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABC229d
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABC229d
$TABLE ID SEX PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS OXC RFM SUT VIG ZON OMC
RPO FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABC229d
```



A4.3. Modelo final de CBZ mayores de 65 años

```

$PROBLEM POBLACION CARBAMAZEPINA MAYORES DE 65 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS
OXC RFM SUT VIG ZON OMC DCBZ DPHT DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP
DOT
$DATA CBZ_MAI_65_VALID_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)
B=(THETA(2)**PB)*(THETA(3)**PHT)
TVCL=A*B
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
C=THETA(4)*TBW
TVV=C
V=TVV*EXP(ETA(2))
KA=0.65
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(2.53) ;CL
(1.48) ;PB
(1.54) ;PHT
(1.2) FIX ;V
$OMEGA
0.15
0.0625 FIX
$SIGMA
0.03
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABC224
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABC224
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABC224
$TABLE ID SEX PB PHT VLP LTG ACE CLB FBM MTS OXC RFM SUT VIG ZON OMC
RPO FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABC224

```



A4.4. Modelo final de PB mayores de 15 años

```
$PROBLEM POBLACION FENOBARBITAL MAYORES 15 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 CBZ PHT VLP LTG OXC OMC DCBZ
DPHT
DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT
$DATA PB_mai15_VALID2_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)+THETA(2)*(BSA-1.7)
B=(THETA(3)**PHT)*(THETA(4)**VLP)
TVCL=A*B
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
C=THETA(5)*TBW
TVV=C
V=TVV*EXP(ETA(2))
KA=3.0
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(0.23) ;CL
(.11) ;BSA
(.82) ;PHT
(.71) ;VLP
(0.61 FIXED) ;V
$OMEGA
0.03
0.0625 FIX
$SIGMA
.3
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABP306
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABP306
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABP306
$TABLE ID SEX CBZ PHT VLP LTG OXC OMC RPO FFS AMB
PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABP306
```



A4.5. Modelo final de VPA menores de 5 años

```

$PROBLEM POBLACION VALPROICO MENORES 5 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB
FBM PRM OMC DCBZ DPHT
DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT
$DATA VLP_meni5_VALID_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)*EXP(THETA(2)*(TBW-15))
TVCL=A
CL=TVCL*(1+(ETA(1)))
C=THETA(3)*TBW
TVV=C
V=TVV*(1+(ETA(2)))
IF (FFS.EQ.0) KA=4 ;No especifica forma farmaceutica
IF (FFS.EQ.1) KA=0.9 ;Jarabe
IF (FFS.EQ.2) KA=3.4 ;Comp Gastro-resistente
IF (FFS.EQ.3) KA=19.7 ;Crono
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(0.23) ;CL
(0.05) ;TBW
(0.30 FIX) ;V
$OMEGA
.03
.0625 FIX
$SIGMA
.06
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABV156a
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABV156a
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABV156a
$TABLE ID SEX CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB FBM PRM OMC RPO FFS AMB
PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABV156a

```



A4.6. Modelo final de VPA entre 5 y 15 años

```
$PROBLEM POBLACION VALPROICO 5-15 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB
FBM PRM OMC DCBZ DPHT
DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT
$DATA VLP_may5_VALID_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)*EXP(THETA(2)*(BSA-1.2))
B=(THETA(3)**CBZ)
TVCL=A*B
CL=TVCL*(1+(ETA(1)))
C=THETA(4)*TBW
TVV=C
V=TVV*(1+(ETA(2)))
IF (FFS.EQ.0) KA=4 ;No especifica forma farmaceutica
IF (FFS.EQ.1) KA=0.9 ;Jarabe
IF (FFS.EQ.2) KA=3.4 ;Comp Gastro-resistente
IF (FFS.EQ.3) KA=19.7 ;Crono
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(.38) ;CL
(.6) ;BSA
(1.3) ;CBZ
(0.30 FIX) ;V
$OMEGA
.1
.1225 FIX
$SIGMA
.3
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABV262
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABV262
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABV262
$TABLE ID SEX CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB FBM PRM OMC RPO FFS AMB
PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABV262
```



A4.7. Modelo final de VPA mayores de 15 años

```

$PROBLEM POBLACION VALPROICO MAYORES 15 AÑOS
$INPUT ID DAT1=DROP TIME AMT II EVID MDV ADDL SS DV AGE SEX TBW
HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2 CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB
FBM PRM OMC DCBZ DPHT DPB RPO DDV FFS AMB PLT TNL DEP DBP DOT
$DATA VLP_mai15_VALID20_BD.prn IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
A=THETA(1)*EXP(THETA(2)*(BSA-1.8))
B=(THETA(3)**CBZ)*(THETA(4)**PHT)*(THETA(5)**PB)
TVCL=A*B
CL=TVCL*EXP(ETA(1))
C=THETA(6)*TBW
TVV=C
V=TVV*EXP(ETA(2))
IF (FFS.EQ.0) KA=4 ;No especifica forma farmaceutica
IF (FFS.EQ.1) KA=0.9 ;Jarabe
IF (FFS.EQ.2) KA=3.4 ;Comp Gastro-resistente
IF (FFS.EQ.3) KA=19.7 ;Crono
K=CL/V
Sc=V
$ERROR
IPRED=F
DELTA=0
W=F+.001
IF(W.EQ.0)DELTA=1
IWRES=(DV-IPRED+DELTA)/(W+DELTA)
Y=F*EXP(EPS(1))
$THETA
(0.61) ;CL
(0.55) ;BSA
(1.50) ;CBZ-CL
(1.68) ;PHT-CL
(1.25) ;PB-CL
(0.19 FIXED) ;V
$OMEGA
.05
.4 FIX
$SIGMA .06
$ESTIMATION METHOD=1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL=9999 SIGDIG=3
PRINT=5 POSTHOC
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME PRED WRES IPRED IWRES RES CWRES CWRESI NOPRINT ONEHEAD-
ER FILE=SDTABV282p
$TABLE ID CL V ETA1 ETA2 NOPRINT ONEHEADER FILE=PATABV282p
$TABLE ID AGE TBW HGT BMI BSA FFM LBW IBW IBW2 FBW FBW2
DCBZ DPHT DPB DDV NOPRINT ONEHEADER FILE=COTABV282p
$TABLE ID SEX CBZ PHT PB ESM TGB LTG TPM CLB FBM PRM OMC RPO FFS AMB
PLT TNL DEP DBP DOT NOPRINT ONEHEADER FILE=CATABV282p

```



A5) Modelos popPK publicados

A5.1. Modelos popPK publicados para CBZ (tabla A5.1)

A5.2. Modelos popPK publicados para PB (tabla A5.2)

A5.3. Modelos popPK publicados para VPA (tabla A5.3)



Tabla A.5.1a. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de fenobarbital.

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Marsot A et al. (2017) [Francia] (129)	35 (87) Niños [0.03 – 16]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCE (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, PNA, GA, TBW	Validación del Modelo (Marsot A. et al. 2014) CL/F (L/h) = 0.191×(TBW/70) ^{0.75} V/F (L) = 44.6×(TBW/70), Ka (h ⁻¹) =50 (FIX) η _{CL} = 16,6 % (RSE= 31 %) [Srk=---] η _v = 49,5 % (RSE= 27 %) [Srk=---] ε= 7.2 mg/L (RSE= 29 %) [Srk=---]	Externa: SI Interna: VPC y NPDE
Vucicevic K et al. (2015) [Serbia] (109)	136 (205) Adultos [----]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	SEX, AGE, TBW, TPM, DDV, DCBZ, LTG, SECR, AST y ALT	CL/F (L/h) = 0.314×(1-0.248×DDV/1000) V/F (L/kg) = 0.6 (FIX), Ka (h ⁻¹) =3 (FIX) η _{CL} = 44.61 % (RSE= 38,34 %) [Srk=---] η _v = ---- (RSE= ----) [Srk=---] ε= ---- (RSE= ----) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO bootstrap y VPC
Marsot A et al. (2014) [Francia] (149)	48 (94) Niños [0-206 días]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCE (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, PNA, GA, TBW	CL/F (L/h) = 0.191×(TBW/70) ^{0.75} V/F (L) = 44.6×(TBW/70), Ka (h ⁻¹) =50 (FIX) η _{CL} = 16,6 % (RSE= 31 %) [Srk=---] η _v = 49,5 % (RSE= 27 %) [Srk=---] ε= 7.2 mg/L (RSE= 29 %) [Srk=---]	Externa: NO Interna: VPC
Shellhaas R et al. (2012) [EE.UU.] (150)	39 (164) Niños [0-250 días]	NONMEM FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo hibrido	TBW, PNA, PNA ₅₀ , GA, APGS, AST y ALT	CL/F (L/h) = 0.672×(TBW/70) ^{0.75} ×[PNA/(PNA ₅₀ +PNA)] V/F (L) = 64.9×(TBW/70) η _{CL} = 41.83 % (RSE= 24.82 %) [Srk=---] η _v = ---- (RSE= ----) [Srk=---] ε= 44.38 % (RSE= 13.93 %) [Srk=---] +6.12 mg/L (91.10 %) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO bootstrap
Yukawa M et al. (2011) [Japón] (151)	70 (109) Niños [1-73 días]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	TBW, GA, PNA, SEX, Pbc	CL/F (mL/h) = (5.95×TBW+1.41×PNA) V/F (L) = 1.01×TBW η _{CL} = 26 % (RSE= ----) [Srk=---] η _v = 61.2 % (RSE= ----) [Srk=---] ε= 22.5 % (RSE= ----) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO
Yukawa E et al. (2006) [Japón] (130)	74 (144) Adultos [----]	----	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	GEN, TBW, PHTc	CL/F (mL/kg/h) = 5.29×((TBW/60) ^{-0.72})×(PHTc ^{-0.0985})×0.807 V/F (L)= ---- η _{CL} = 22.1 % (RSE= ----) [Srk=---] η _v = ---- (RSE= ----) [Srk=---] ε= 14.2 % (RSE= ----) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO
Yukawa E et al. (2005) [Japón] (152)	35 (69) Niños [1-73 días]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	TBW, GA, PNA, SEX, PCage	CL/F (mL/h) = 3.41×TBW+1.64×PNA V/F (l) = 1.09×TBW, Ka (h ⁻¹) =50 (FIX) η _{CL} = 31.9 % (RSE= ----) [Srk=---] η _v = 53.9 % (RSE= ----) [Srk=---] ε= 25.2 % (RSE= ----) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO
Yukawa E et al. (1998) [Japón] (132)	349 (648) Todos [0.4-33.3]	----	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	CBZ, VPA, TBW, AGE, DPB, SEX	CL/F (mL/kg/h) = 52.3×(TBW ^{-0.567})×(VPA×0,642)×(CBZ×46,4 ^(-1/TBW)) V/F (L)= ---- η _{CL} = 21.2 % (RSE= ----) [Srk=---] η _v = ---- (RSE= ----) [Srk=---] ε= 19.7 % (RSE= ----) [Srk=---]	Externa: NO Interna: NO

Tabla A.5.1b. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de fenobarbital (continuación).

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Botha J et al. (1995) [Sudáfrica] (153)	32 (52) Niños [----]	----	VII: modelo aditivo VRes: modelo aditivo	TBW, VPA, CBZ, PHT	CL/F (L/h) = [Exp(0.0288*TBW-2.53)]*M, donde M = 1 para monoterapia, 0.62 para VPA y 0.87 para CBZ o PHT. V/F (L)= ---- η_{CL} = 18.1 % (RSE= ----) [Srk=----] η_V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ϵ = 18.0 % (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Yukawa E et al. (1992) [Japón] (154)	539 (1002) Todos [0-34]	NONMEM (MC)	VII: modelo aditivo VRes: modelo aditivo	TBW, AGE	CL/F (mL/kg/h) = 61.0*(TBW ^{-0.613}) V/F (L)= ---- η_{CL} = 17.64 % (RSE= ----) [Srk=----] η_V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ϵ = 20.40 % (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Grasela T et al.* (1985) [----] (155)	59 (155) Niños [24-42 semanas]	NONMEM	----	GA, SEX, ASP, DUR	CL/F (L/h/kg) = 0.0047 V/F (L/kg) = 0.96 η_{CL} = ---- (RSE= ----) [Srk=----] η_V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ϵ = ---- (RSE= ----) [Srk=----]	----
Nelson E et al.* (1982) [EE.UU.] (156)	6 (----) Adultos [24-44]	NONLIN	----	----	CL/F (mL/h/kg) = 3.0±0.7 V/F (L/kg) = 0.6±0.04 η_{CL} = ---- (RSE= ----) [Srk=----] η_V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ϵ = ---- (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Guelen P et al.* (1975) [----] (131)	----	----	----	AGE, CBZ, PHT, PRM	CL/F (mL/kg/h) = Fact(AGE)×(0.79*PHT)× (0.85×CBZ)×(0.79×PRM) Fact(AGE)=1 -> AGE>14 años Fact(AGE)=3.5 -> AGE< 2 años V/F= ---- η_{CL} = ---- (RSE= ----) [Srk=----] η_V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ϵ = ---- (RSE= ----) [Srk=----]	----

N.= número, ----: información no disponible, MC= monocompartimental, VII= variabilidad interindividual, VRes= variabilidad residual, AGE= edad, SEX= sexo, TBW= peso corporal total, PNA= edad postnatal, PNA50= edad postnatal donde el CL/F alcanza la mitad de su valor máximo, GA= edad gestacional, PCage= edad postconcepcional, CBZ= carbamazepina, VPA= ácido valproico, PHT= fenitoína, LTG= lamotrigina, PRM= primidona, TPM= topiramato, DDV= dosis diaria de valproico, DCBZ= dosis diaria de carbamazepina, DPB= dosis diaria de fenobarbital, PHTc= concentración de fenitoína, PBc= concentración de fenobarbital, GEN= covariable genética, DUR= duración del tratamiento, ASP= asfixia, AST= aspartato aminotransferasa, ALT= alanina aminotransferasa, SECR= creatinina sérica, APGs= test de Apgar, η = variabilidad interindividual, ϵ = variabilidad residual, RSE= error estándar relativo, Srk= shrinkage. VPC= *Visual Predictive Check*, NPDE= *Normalised Prediction Distribution Errors*.

* No son verdaderos modelos poblacionales.

Tabla A.5.2a. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de carbamazepina.

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Kong S et al. (2014) [Singapur] (124)	71 (72) Adultos [22,3 – 77,8]	WinNonMix Equivalente a ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, AGE, TBW, RACE, DCBZ, VLP, GGT, ALP, AST, ALT, ALBc, HEMG, HEMT	$CL/F (L/h) = 5.984 \times ((DCBZ/(TBW \times 15))^0.519) \times 0.773^{SEX}$ Mujer, SEX=1; Hombre, SEX=0 $V/F (L) = 66 (FIX), Ka (h^{-1}) = 0.47 (FIX)$ $\eta_{CL} = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Ahmed G et al. (2013) [EE.UU.] (125)	113 (1201) Adultos [19-87]	NONMEM ADVAN3 TRANS4 FOCEI (BC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	AGE, TBW, BSA, IBW, LBW, RACE, SEX, CST, SMK, ALC, GRF, ALBc, PROt, Cu	Describe solo modelo para CBZ libre en plasma: $CL/F (L/h) = 11,2 \times (1,30)^{RACE}$ (RACE = 1 caucasianos y 0 afroamericanos) $V_c (L) = 142 \times (TBW/70)$ $V_p (L) = 175 \times (TBW/70), Q (L/h) = 444$ $\eta_{CL} = 32,2 \% (RSE = 28,5 \%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{VC} = 21,5 \% (RSE = 29,8 \%) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 17,8 \% (RSE = 16,4 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y VPC
Wegner I et al. (2013) [Holanda] (126)	3476 (----) Adultos [>17]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, TBW, AGE	$CL/F (L/h) = 4,79$ $\Theta_{SEX} = 1,04 \Theta_{TBW} = 0,269$ $\Theta_{AGE} = -0,261$ $V/F (L/kg) = 1,4 (FIX), Ka (h^{-1}) = 0,224 (FIX)$ $\eta_{CL} = 29 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 1,6 \text{ mg/L} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap
Punyawudho B et al. (2012) [EE.UU.] (128)	121 (555) Adultos [60 – 96]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	TBW, BMI, BSA, IBW, LBW, RACE, AGE, CST, PHT, ALC, SMK, AST, ALT, ALBc, PROt, BUN, CREAs, CRECL	$CL/F (L/h) = 3,59 \times 1,23 (\text{si toma PHT})$ $V/F (L) = 102, Ka (h^{-1}) = 0,197$ $\eta_{CL} = 18,1 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = 74,7 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 25,1 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap
El Desoky E et al. (2012) [Egipto] (157)	302 (----) Adultos y Niños [>0,1]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo proporcional VRes: ----	SEX, TBW, AGE, DCBZ, CBZc, TMU, FFS, COM, STA	$CL/F (L/h) = 3,51$ $V/F (L) = 71,5 (FIX), Ka (h^{-1}) = 0,65$ (suspensión oral) y 0,2 (liberación controlada), ambos FIX. $\eta_{CL} = 44,5 \% (RSE = 9,7 \%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 7,8 \% (RSE = 81,4 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap
Milovanovic J et al. (2011) [Serbia] (116)	98 (114) Adultos [1 – 14] 53 (53) Niños [15 – 65]	NONMEM ADVAN1 TRANS2 (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo exponencial	TBW, AGE, SEX, DCBZ, VPA, LTG, PB, TPM	Adultos: $CL/F (L/h) = 1,15 + (0,095 \times AGE) + (0,0029 \times DCBZ) + (1,61 \times PB)$ $\eta_{CL} = 11,4 \% (RSE = 12,4 \%) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 13,0 \% (RSE = 11,2 \%) [Srk = \text{---}]$ Niños: $CL/F (L/h) = 1,01 + (0,0667 \times AGE) + (0,0022 \times DCBZ)$ $\eta_{CL} = 20,7 \% (RSE = 22,0 \%) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 10,2 \% (RSE = 25,0 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Correa T et al. (2009) [México] (119)	79 (----) Niños [1 – 15]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, DCBZ, BSA, SEX, VLP, PHT	$CL/F (L/h) = (0,731 \times BSA + 0,00197 \times DCBZ) \times (1 + 0,51 \times PHT)$ $V/F (L/kg) = 1,76 (FIX), Ka (h^{-1}) = 0,65 (FIX)$ $\eta_{CL} = 15,9 \% (RSE = 36,7 \%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 29,3 \text{ mg/L} (RSE = 17,5 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Jankovic S et al. (2008) [Serbia] (158)	Adultos y Niños	No disponible				
Vucicevic K et al. (2007) [Serbia] (108)	265 (423) Adultos y Niños [----]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, SMK, SEX, ALE, DCBZ, DPB, VLP, LTG, BDZ, FFS	$CL/F (L/h) = 5,35 \times ((DCBZ/15)^0.591) \times (1 + 0,414 \times (DPB/2) \times ((TBW/70)^0.564) \times 1,18^{VLP}$ $V/F (L/kg) = 1,4 (FIX), Ka (h^{-1}) = 0,224$ (liberación inmediata) y 0,077 (liberación controlada) ambos FIX. $\eta_{CL} = 36,5 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 1,18 \text{ mg/L} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO

Tabla A.5.2b. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de carbamazepina (continuación).

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Romano- Moreno S et al. (2005) [México] (127)	104 (161) Adultos [18 – 63]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	TBW, DCBZ, AGE, BSA, SEX, VLP, PHT, PRM	CL/F (L/h) = (0,614×BSA+0,0016 DCBZ)× (1+0,278×DFH) × (1+0,326×PRM) V/F (L/kg) = 1,76 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 0,65 (FIX) η _{CL} = 41,4 % (RSE= 45 %) [Srk=---] η _V = ---- (RSE= ----) [Srk=---] ε = 3,05 mg/L (RSE= 20,5 %) [Srk=---]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Perumandla K et al. (2005) [India] (159)	84 (307) Adultos y Niños [3 – 46]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO y FOCE (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	AGE, TBW, HGT, SEX, DCBZ	CL/F (L/h) = 0,632+(1,65e^-12) ×(TBW/41,2)^0,75 V/F (L) = 31,8+56,9×(TBW/41,2) Ka (h ⁻¹) = 1,2 (FIX) η _{CL} = >0,1 % (RSE= ----) [Srk=---] η _V = 42,4 % (RSE= ----) [Srk=---] ε = 1,80 mg/L (RSE= ----) [Srk=---]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Jiao Z et al. (2004) [China] (121)	408 (459) Adultos y Niños [1,3 – 85,1]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo combinado	DCBZ, TBW, PHT, PB, DDV	CL/F (L/h) = 0,141×(DCBZ^0,406)×(TBW^0,117)×(1,23^VVP A)×(1,44^PHT)×(1,26^PB) V/F (L) = 72 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 1,2 (FIX) η _{CL} = 10,3 % (RSE= ----) [Srk=---] η _V = 42,9 % (RSE= ----) [Srk=---] ε = 14,5 % (proporcional) + 0,454 mg/L (aditivo) (RSE= ----) [Srk=---]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Battino D et al. (2003) [Italia] (118)	157 (----) Adultos [65 – 90]	Análisis de Regresión múltiple	----	DCBZ, PB, AGE, TBW, SEX	CL/F (mL/h) = 57,9+(3,4×DCBZ)+(15,7×PB) -(0,16×AGE)-(0,36×TBW)	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Jiao Z et al. (2003) [China] (122)	585 (687) Adultos y Niños [1,2 – 85,1]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	DCBZ, TBW, PHT, PB, DDV, AGE>65	CL/F (L/h) = 0,0722×(DCBZ^0,403)×(TBW^0,697) ×(1,45^PHT)×(1,17^PB)×(1,21^VLP) ×(0,851^AGE>65) V/F (L/kg) = 1,91×TBW, Ka (h ⁻¹) = 1,2 (FIX) η _{CL} = 15,9 % (RSE= 54,3 %) [Srk=---] η _V = 10 % (RSE= 3840 %) [Srk=---] ε = 0,97 mg/L (RSE= 16,1 %) [Srk=---]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Chan E et al. (2001) [Singapur] (160)	193 (302) Adultos y Niños [0,3 – 51]	NONMEM (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo exponencial	AGE, TBW, SEX, RACE, FFS, COM	CL/F (L/día/kg) = 40,7×(AGE^0,494) ×(TBW^-1,17)×(1,44^PB) V/F (L/kg) = ----, Ka (h ⁻¹) = ---- η _{CL} = 21,4 % (RSE= 63,0 %) [Srk=---] η _V = ---- (RSE=) [Srk=---] ε = 18,2 % (RSE= 36,4 %) [Srk=---]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Deleu D et al. (2001) [Omán] (161)	48 (149) Adultos [18 – 72]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: ---- VRes: ----	----	CL/F (L ² /h/mg) = 8,41×C _{ss} V/F (L) = 525, Ka (h ⁻¹) = ---- η _{CL} = 39,5 % (RSE= 21,2 %) [Srk=---] η _V = 15,5 % (RSE= 8,4 %) [Srk=---] ε = 12,4 % (RSE= 56,8 %) [Srk=---]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Reith D et al. (2001) [Australia] (162)	91 (946) Adultos y Niños [0,7 – 37,2]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO y FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	BSA, TBW, HGT, AGE, SEX, VLP, DCBZ	CL/F (L/h) = 2,24×BSA+0,047×DCBZ V/F (L) = 0,37×TBW, Ka (h ⁻¹) = 0,013 η _{CL} = 23,0 % (RSE= 22,6 %) [Srk=---] η _V = 247,2 % (RSE= 32,9 %) [Srk=---] η _{Ka} = 116,6 % (RSE= 91,9 %) [Srk=---] ε = 3,04 mg/L (RSE= 10,6 %) [Srk=---]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap
Falcao A et al. (1999) [Portugal] (104)	50 (--) Adultos [17 – 70]	Regresión por Bayesianos PKS	----	----	CL (L/h/kg) = 0,067 V (L/kg) = 1,19 K a (h ⁻¹) = 0,7 (liberación inmediata) y 0,2 (liberación controlada)	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Almeida A et al. (1998) [Portugal] (163)	50 (174) Adultos [17 – 70]	Estimación en dos pasos Regresión no lineal PKS	----	PHT, PRM, PB	CL (L/h/kg) = 0,069 (monoterapia) y 0,106 (politerapia = 1 o más inductores)	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO

Tabla A.5.2c. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de carbamazepina (continuación).

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Gray A et al. (1998) [África e India] (120)	72 (118) Niños [2,3 – 16,3]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo aditivo VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, SEX, RACE, VLP, PHT, PB	CL/F (L/h) = 0,7×((TBW) ^{0,4})×M, M=1 para monoterapia o biterapia con VLP, M=1,4 para biterapia con PB o PHT. V/F (L) = 38,9, Ka (h ⁻¹) = 0,34 (FIX) η _{CL} = 14,3 % (RSE= ----) [Srk=----] η _V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ε = 30,7 % (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Graves N et al. (1998) [EE.UU.] (164)	No disponible					<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Delgado M et al. (1997) [España] (165)	201 (387) Niños [1 – 14]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	TBW, DCBZ, AGE, SEX, PB, VLP	CL/F (L/h) = (0,0122×TBW+0,0467×DCBZ) ×(AGE ^{0,331})×(1,289×PB) V/F (L/kg) = 1,79, Ka (h ⁻¹) = 0,65 (FIX) η _{CL} = 11,8 % (RSE= ----) [Srk=----] η _V = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ε = 1,5 mg/L (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Miller R et al. (1993) [Sudáfrica] (123)	13 (494) Adultos [18 – 40]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	VII: modelo aditivo VRes: modelo aditivo	TBW, FFS	CL/F (L/h/kg) = 0,0522 V/F (L) = 63,7 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 0,312 (liberación inmediata), 0,149 (liberación controlada) W ω ² _{CL} = 0,291 l/h/kg (RSE= 28,5 %) [Srk=----] η _V = ---- (RSE= %) [Srk=----] ε = 0,572 mg/L (RSE= 14,3 %) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Prasittisopin B (Tesis – 2008) [EE.UU.] (166)	121 (555) Adultos [60 – 96]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	TBW, BMI, BSA, IBW, LBW, RACE, AGE, CST, PHT, ALC, SMK, AST, ALT, ALBc, PROt, BUN, CREAs, CLECL	CL/F (L/h) = 3,59×1,29×PHT V/F (L) = 102, Ka (h ⁻¹) = 0,197 η _{CL} = 18,1 % (RSE= ----) [Srk=----] η _V = 74,7 % (RSE= ----) [Srk=----] η _{Ka} = ---- (RSE= ----) [Srk=----] ε = 25,1 % (RSE= ----) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y PC
Ahmed G (Tesis – 2012) [EE.UU.] (167)	113 (1201) Adultos [19 – 87]	NONMEM ADVAN3 TRANS4 FOCEI (BC)	VII: ---- VRes: modelo proporcional	AGE, TBW, BSA, IBW, LBW, RACE, SEX, CST, SMK, ALC, GRF, ALBc, PROt, Cu	CL/F (L/h) (CBZ libre) = 11,2×(1,30) ^{AGE} ×RACE V _c (L) = 142,0×(TBW/70) V _p (L) = 175×(TBW/70), Q(l/h) = 444 η _{CL} = 32,2 % (RSE= 28,5 %) [Srk=----] η _{VC} = 21,5 % (RSE= 29,8 %) [Srk=----] η _{VP} = 23,5 % (RSE= 33,5 %) [Srk=----] η _Q = 133 % (RSE= 21,7 %) [Srk=----] ε = 17,8 % (RSE= 16,4 %) [Srk=----]	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y VPC

N.= número, ----: información no disponible, MC= monocompartimental, BC= bicompartimental, VII= variabilidad interindividual, VRes= variabilidad residual, AGE= edad, SEX= sexo, TBW= peso corporal total, HGT= altura, BMI= índice de masa corporal, BSA= superficie corporal, IBW= peso corporal ideal, LBW= peso corporal magro, RACE= raza, FFS= fórmula farmacéutica, DDV= dosis diaria de ácido valproico, DCBZ= dosis diaria de carbamazepina, CBZc= concentración de carbamazepina, DPB= dosis de fenobarbital, VLP= ácido valproico, PHT= fenitoína, PB= fenobarbital, LTG= lamotrigina, PRM= primidona, COM= comedicación antiepiléptica concomitante, BDZ= benzodiazepina, SMK= fumador, ALC= alcohol, GRF= zumo de pomelo, ALE= alergia, STA= epilepsia controlada o no, TMU= tiempo de muestreo, CST= centro de estudio, AST= aspartato aminotransferasa, ALT= alanina aminotransferasa, GGT= gamma glutamil transferasa, ALP= alcalina fosfatasa, ALBc= concentración de albumina, PROt= proteína total, Cu= concentración libre de fármaco, BUN= nitrógeno ureico en sangre, CREAs= creatinina sérica, CRECL= aclaramiento de creatinina, HEMG= hemoglobina, HEMT=hematocrito, C_{ss}= concentración en estado de equilibrio, η= variabilidad interindividual, ε= variabilidad residual, RSE= error estándar relativo, Srk= shrinkage, VPC= Visual Predictive Check, NPDE= Normalised Prediction Distribution Errors.

* No son verdaderos modelos poblacionales.

Tabla A.5.3a. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de ácido valproico.

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariable s analizadas	Modelo final	Evaluación
Methaneethorn J (2017) [Tailandia] (144)	206 (309) Adultos [18,2 – 73,1]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporciona	SEX, TBW, DDV, PER, THP, CLO, RIS, HAL, CLM, LTI	$CL/F (L/h) = 0,464 \times ((DDV/17)^{0,402} \times ((TBW/60)^{0,779})$ $V/F (L) = 23,3, Ka (h^{-1}) = 0,78$ (comprimido revestido) y 0,38 (liberación controlada) (FIX) $\eta_{CL} = 19,1\% (RSE = 26,4\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 16,3\% (RSE = 18\%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y NPDE
Lin W et al. (2015) [China] (107)	199 (247) Adultos [14 – 66]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, AGE, TBW, DDV, FFS, CBZ, PHT, PB, TPM	$CL/F (L/h) = 0,1 \times ((TBW/60)^{0,7}) \times (DDV^{0,2}) \times (1,36 \times CBZ)$ $\times (1,25 \times PHT) \times (1,11 \times PB)$ $V/F (L/kg) = 0,14 \times TBW, Ka (h^{-1}) = 1,9$ (FIX) $\eta_{CL} = 18,0\% (RSE = 19,4\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 8,5\text{ mg/L} (RSE = 23,4\%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> bootstrap y NPDE
Ding J et al. (2015) [China] (105)	902 (1107) Niños [0,06 – 14]	NONMEM FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	SEX, TBW, AGE, FFS, CBZ, TPM, CLO, PB, LTG, LEV, OXC, PHT, DDV	$CL/F (L/h) = 0,300 \times (1,43^{CBZ}) \times$ $(TBW/70)^{(0,791 - (0,096 \times$ $(AGE^{8,63}) / ((0,802^{8,63}) + (AGE^{8,63}))) \times$ $((1 + (2,8 \times$ $(DDV^{1,68})) / ((37,4^{1,68}) + (DDV^{1,68})))$ $V/F (L/kg) = 22,2 \times (TBW/70), Ka (h^{-1}) = 2,64$ (jarabe) 1,57 (comprimido) y 0,46 (liberación controlada) (todas FIX) $\eta_{CL} = 21,8\% (RSE = 9,4\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 13,3\text{ mg/L} (RSE = 8,4\%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> bootstrap y NPDE
Ogusu N et al. (2014) [Japón] (141)	237 (827) Adultos y Niños [2,2 – 52,2]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	AGE, SEX, TBW, DDV, GEN, CBZ, CLB, GBP, PB, PHT, TPM, ZNS	$CL/F (L/h) = 0,559 \times ((DDV/1000)^{0,596} \times (0,917 \times SEX)$ $\times (1,19^{CBZ}) \times (1,12^{PB}) \times (1,43^{PHT})$ $\times (0,906^{CLB})$ $V/F (L) = 21,4 \times ((DDV/1000)^{1,52}),$ $Ka (h^{-1}) = 0,109$ $\eta_{CL} = 24,2\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = <1,0\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Ka} = <1,0\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 24,8\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y VPC
Ibarra M et al. (2013) [Uruguay] (145)	14 (---) Adultos [19 – 35]	NONMEM FOCEI (BC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo proporcional	TBW, AGE, SEX, CT	$CL (L/h) = 0,581 \times (1 - SEX -$ $CT) + 0,900 \times (SEX + CT)$ $V_c (L) = 9,60 - 0,134 \times (TBW/70)$ $Ka (h^{-1}) = 2,91 - 0,0184 \times TBW$ $V_p (L) = 4,95$ $Q (L/h) = 0,559$ $\eta_{CL} = 21,2\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Vc} = 21,2\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Ka} = 24,4\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Vp} = 23,9\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_Q = 16,0\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap
Williams J et al. (2012) [EE.UU.] (137)	52 (231) Niños [1 – 17]	NONMEM ADVAN4 TRANS4 FOCEI (BC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	TBW, AGE, FFS	$CL/F (L/h) = 0,854 \times (TBW/70)^{0,75}$ $V_c (L) = 10,3 \times (TBW/70)^{1,1} \times (AGE/8,5)^{-0,267}$ $Ka (h^{-1}) = 2$ (capsulas) 4,1 (comprimido) y 1,2 (lib liberación controlada) (todas FIX) $V_p (L) = 4,08 \times (TBW/70)^{1,1}$ $Q (L/h) = 5,34 \times (TBW/70)^{0,75}$ $\eta_{CL} = 60,9\% (RSE = 20,3\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Vc} = 65,3\% (RSE = 28,6\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_{Vp} = 175\% (RSE = 33,9\%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_Q = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 34,8\% (RSE = 10,2\%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> bootstrap y simulación de Monte Carlo
Jankovic S et al. (2010) [Serbia] (133)	60 (63) Adultos [15 – 65]	NONMEM ADVAN1 TRANS2 (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, SEX, DDV, CBZ, LTG, PB	$CL (L/h) = 0,0712 + (0,000502 \times TBW) + (0,539 \times PB)$ $V/F (L/kg) = \text{---}$ $\eta_{CL} = 20,2\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 20,8\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Jankovic S et al. (2010) [Serbia] (133)	58 (65) Niños [1 - 14]	NONMEM ADVAN1 TRANS2 (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, SEX, DDV, CBZ, LTG	$CL/F (L/h) = 0,137 + 0,00258 \times TBW + 0,159 \times CBZ$ (ecuación para niños) $V/F (L/kg) = \text{---}$ $\eta_{CL} = 19,8\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\epsilon = 23,2\% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO

Tabla A.5.3b. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de ácido valproico (continuación).

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariab s analizadas	Modelo final	Evaluación
Jakovljevic M et al. (2010) [Serbia] (140)	26 (52) Adultos y Niños [8 – 36]	NONMEM ADVAN1 (MC)	VII: modelo exponencial VRes: ----	TBW, AGE, SEX, DDV, COM	CL/F (L/h) = 0,223+0,00810×AGE V/F (L/kg) = ---- $\eta_{CL} = 21,1\%$ (RSE= 194 %) [Srk=----] $\eta_V = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = 36,1\%$ (RSE= 27,2 %) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO
Vucicevic K et al. (2009) [Serbia] (139)	129 (200) Adultos [----]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo combinada	TBW, AGE, DDV, DCBZ, DPB, TPM, BDZ, PB, CBZ, SMK, LTG	CL/F (L/h) = 0,517×((TBW/ 70) ^{0,556}) ×(1,43 [^] VLP)×(0,765 [^] TPM) V/F (L/kg) = 0,14 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 0,67 (FIX) $\eta_{CL} = 31,9\%$ (RSE= ----) [Srk=----] $\eta_V = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = 13,2\text{ mg/L}$ (aditivo) y 23,8 % (proporcional) (RSE= ----) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO
Jiang D et al. (2009) [China] (142)	177 (319) Adultos y Niños [2,83 – 77]	NONMEM (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	AGE, TBW, GEN, HGT, FFS	CL/F (L/h) = 0,0951×(1+e [^] (0,0267×(3-GEN)) +0,0071×AGE V/F(L) = 6,54×e [^] (0,0133 [^] ×TBW) Ka (h ⁻¹) = 0,424×e [^] (2,76×(1-SR)) $\eta_{CL} = 29,3\%$ (RSE= 35,2 %) [Srk=----] $\eta_V = 71,9\%$ (RSE= 75,5 %) [Srk=----] $\eta_{Ka} = 36,7\%$ (RSE= 82,2 %) [Srk=----] $\varepsilon = 103\text{ mg/L}$ (RSE= 49,5 %) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO
Correa T et al. (2008) [Mexico] (115)	110 (119) Niños [0,5 – 17]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	TBW, HGT, BSA, AGE, DDV, SEX, CBZ, PB	CL/F (L/h) = (0,0466+0,00363× TBW+0,000282×DDV)×(1+0,236×PB) V/F (L/kg) = 0,24 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 1,2 (FIX) $\eta_{CL} = 14,1\%$ (RSE= 45 %) [Srk=----] $\eta_V = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = 17,3\text{ mg/L}$ (RSE=28 %) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO
Jankovic S et al. (2007) [Serbia] (168)	No disponible				CL (L/h) = 0,164+(0,00365×TBW) + (0,00464×AGE)	
Birnbaum A et al. (2007) [EE.UU.] (148)	146 (405) Adultos [65 – 99]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FOCEI (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo combinada	SEX, TBW, AGE, CBZ, PHT, FFS, FLU, PAR, SER, DIA	CL/F (L/h) = 0,843×0,729(SEX)×1,41(CBZ o PHT)×1,25(si Jarabe) V/F (L) = 14,0 (FIX), Ka (h ⁻¹) = 1,0 (FIX) $\eta_{CL} = 32,9\%$ (RSE= 18,4 %) [Srk=----] $\eta_V = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = 10,6\text{ mg/L}$ (aditivo) (RSE= 29 %) y 18,2 % (proporcional) (RSE= 39,4 %) [Srk=----]	Externa: NO Interna: bootstrap
Jiang D et al. (2007) [China] (138)	417 (844) Niños [0,28 – 16]	NONMEM (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo aditivo	AGE, TBW, COM, FFS, HGT	CL/F (L/h) = (0,106 [^] (0,98×COM)) +0,0157×AGE V/F (L) = 2,88+0,157×TBW Ka (h ⁻¹) = 0,251+2,24×(1-SR) $\eta_{CL} = 25,1\%$ (RSE= 14,4 %) [Srk=----] $\eta_V = 49,1\%$ (RSE=37,5 %) [Srk=----] $\eta_{Ka} = 11,0\%$ (RSE= 693 %) [Srk=----] $\varepsilon = 175\text{ mg/L}$ (RSE= 12,9 %) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO
Fattore C et al. (2006) [Italia] (146)	71+71 (----) Adultos [65 – 89] [21 – 50]	Análisis por Regresión multiple	----	AGE, TBW, SEX, DDV, PB, PHT, CBZ	CL/F (mL/h/kg) = 11,7-(0,04×AGE) -(4,0×(PB, PHT y/o CBZ))+(0,3×DDV) $\eta_{CL} = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = ----$ (RSE= ----) [Srk=----]	Externa: NO Interna: NO
Milovanovi J et al. (2005) [Serbia] (134)	12 (----) Niños [9 – 14]	NONMEM ADVAN1 (MC)	----	TBW, AGE	CL (u L/h) = 1,7+EXP(0,022×TBW-2) +EXP(0,002×AGE) V/F (L) = ---- $\eta_{CL} = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\eta_V = ----$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = ----$ (RSE= ----) [Srk=----]	Externa: NO Interna: NO
El Desoky E et al. (2004) [Egipto] (110)	81 (----) Adultos y Niños [3 – 58]	NONMEM ADVAN1 FO (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	SEX, TBW, AGE, DDV, CBZ, DCBZ, INDI	CL (L/h) = 0,105+(0,151×CBZ)+(0,00248×DDV)+(0,0968 ×AGE/20)+(0,0803×INDI) V/F (L) = 11,5 (FIX) $\eta_{CL} = 23,6\%$ (RSE= ----) [Srk=----] $\eta_V = \%$ (RSE= ----) [Srk=----] $\varepsilon = 5,24\text{ mg/L}$ (RSE= ----) [Srk=----]	Externa: SI Interna: NO

Tabla A.5.3c. Revisión de todos los modelos farmacocinéticos poblacionales de ácido valproico (continuación).

Autores (Año) [País] (Referencia)	N. Pacientes (N. muestras) Edad [años]	Farmacocinética Poblacional				
		Método (Modelo estructural)	Modelo estadístico	Covariables analizadas	Modelo final	Evaluación
Park H et al. (2002) [Corea] (147)	102 (352) Adultos [16 – 81]	NONMEM ADVAN1 TRANS2 (MC)	VII: modelo exponencial VRes: modelo exponencial	TBW, AGE, SEX, HGT, BMI, DDV	$CL (L/h) = 0,849 \times (TBW/60)^{0,702}$ $V (L) = 15,1 \times (TBW/60)^{0,604}$ $\eta_{CL} = 31,8 \% (RSE = 20,8 \%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = 22,7 \% (RSE = 42,6 \%) [Srk = \text{---}]$ $\varepsilon = 26,7 \% (RSE = 23,2 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Blanco-Serrano B et al. (1999) [España] (135)	208 (534) Adultos [14 – 95]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo aditivo	TBW, AGE, DDV, SEX, CBZ, PB, PHT	$CL (L/h) = 0,004 \times TBW \times (DDV^{0,304}) \times (1,363 \times CBZ) \times (1,541 \times PHT) \times (1,397 \times PB)$ $V/F (L/kg) = 0,2 (FIX), Ka (h^{-1}) = 1,2 (FIX)$ $\eta_{CL} = 23,4 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\varepsilon = 11,4 \text{ mg/L} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Serrano B et al. (1999) [España] (112)	255 (770) Niños [0,1 – 14]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 FO (MC)	VII: --- VRes: modelo aditivo	TBW, DDV, CBZ	$CL/F (L/h) = 0,012 \times TBW^{0,715} \times DDV^{0,306} \times (1,359 \times CBZ)$ $V/F (L) = 0,24 (FIX), Ka (h^{-1}) = 1,9 (FIX)$ $\eta_{CL} = 46,4 \% (RSE = 15,5 \%) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\varepsilon = 15,6 \text{ mg/L} (RSE = 10,9 \%) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO
Yukawa E et al. (1997) [Japón] (143)	207 (479) Adultos y Niños [0,3 – 54,8]	NONMEM (MC)	VII: modelo proporcional VRes: modelo proporcional	TBW, AGE, DDV, DCBZ, SEX, TRIT	$CL (mL/kg/h) = 6,06 \times (TBW^{0,168}) \times (DDV^{0,414}) \times (DCBZ^{0,095}) \times (0,943^{SEX}) \times (1,10^{TRIT})$ $\eta_{CL} = 15,8 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $W^2(V) = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\varepsilon = 16,3 \% (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> NO <u>Interna:</u> NO
Qing H et al. (Tesis – 2006) [Taiwan] (136)	109 (534) Adultos [15 – 78]	NONMEM ADVAN2 TRANS2 (MC)	---	AGE, DDV, TBW, HGT, SEX, SECR	$CL(L/h) = 0,185 + (0,478/280,5) \times 0,25 \times DDV + (0,0660/38,7) \times AGE$ $V/F (L) = 11,5 (FIX), Ka (h^{-1}) = 1,2 (FIX)$ $\eta_{CL} = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\eta_V = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$ $\varepsilon = \text{---} (RSE = \text{---}) [Srk = \text{---}]$	<u>Externa:</u> SI <u>Interna:</u> NO

N.= número, ---: información no disponible, MC= monocompartimental, BC= bicompartmental, VII= variabilidad interindividual, VRes= variabilidad residual, AGE= edad, SEX= sexo, TBW= peso corporal total, HGT= altura, BMI= índice de masa corporal, BSA= superficie corporal, FFS= fórmula farmacéutica, DDV= dosis de ácido valproico, PHT= fenitoína, PB= fenobarbital, CBZ= carbamazepina, DPB= dosis de fenobarbital, DCBZ= dosis de carbamazepina, LTG= lamotrigina, TPM= topiramato, CLO= clonazepam, CLB= clobazam, OXC= oxcarbazepina, LEV= levetiracetam, RIS= risperidona, ZNS= zonisamida, GBP= gabapentina, BDZ= benzodiazepina, FLU= fluoxetina, PAR= paroxetina, SER= sertralina, HAL= haloperidol, CLM= clorpromazina, LTI= litio, PER= perfenazina, THP= trihexifenidil, CT= terapia contraceptiva, TRIT= triterapia con VLP, CBZ y tercer antiépiléptico, DIA= diagnóstico, ENC= epilepsia no controlada, SMK= fumador, SECR= creatinina sérica, GEN= covariable genética, η = variabilidad interindividual, ε = variabilidad residual, RSE= error estándar relativo, Srk= shrinkage, VPC= Visual Predictive Check, NPDE= Normalised Prediction Distribution Errors.

