



INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUS-SEMETS/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Topiramato 100mg tableta
Indicación específica:	Trastorno de comportamiento por consumo de alcohol
Institución que lo solicita:	Hospital Hermilio Valdizán
Número de casos anuales:	1932 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Topiramato
Formulación propuesta para inclusión	Topiramato 100mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	8 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	Disulfiram 500mg tableta

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

➤ De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

➤ Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Marzo 2016.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Marzo 2016.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay alrededor de 2 mil millones de personas en todo el mundo que consumen bebidas alcohólicas y 76,3 millones con trastornos diagnosticables por consumo de alcohol. Desde una perspectiva de salud pública, la carga mundial relacionada con el consumo de alcohol, tanto en términos de morbilidad y mortalidad, es considerable en la mayoría de lugares del mundo. El consumo de alcohol tiene consecuencias sanitarias y sociales a través de la intoxicación (embriaguez), dependencia del alcohol, y otros efectos bioquímicos de alcohol. Además de las enfermedades crónicas que pueden afectar a los bebedores después de muchos años de uso excesivo, el alcohol contribuye a los resultados traumáticos que matan o incapacitan a una edad relativamente joven, lo que resulta en la pérdida de muchos años de vida por muerte o discapacidad. Hay evidencia creciente de que, además de volumen de alcohol, el patrón de la bebida es relevante para los resultados de salud. En general existe una relación causal entre el consumo de alcohol y más de 60 tipos de enfermedades y lesiones. Se estima que el alcohol causa alrededor del 20-30% de cáncer de esófago, cáncer de hígado, cirrosis hepática, homicidios, ataques epilépticos, y los accidentes de tráfico en todo el mundo (OMS, 2002). El alcohol causa 1,8 millones de muertes (3,2% del total) y una pérdida de 58.3 millones (4% del total) de años de vida ajustados a la discapacidad (AVAD) (OMS, 2002).³

El tratamiento de la dependencia o abuso del alcohol se realiza a través de las intervenciones psicosociales que son efectivas. Sin embargo, hasta un 70 por ciento de los individuos recaen después de recibir solo el tratamiento psicosocial. Varios medicamentos pueden usarse para tratar el trastorno por consumo de alcohol, que conduce a la reducción del consumo excesivo de alcohol y el aumento de días de abstinencia. Hay poca evidencia sobre la eficacia de la medicación en el tratamiento del abuso de alcohol no dependiente.⁴

El tratamiento farmacológico del trastorno por consumo de alcohol se ha centrado principalmente en la modificación de los efectos de refuerzo del consumo de alcohol. El desarrollo de la medicación se ha centrado en varios sistemas de neurotransmisores que interactúan con la vía cortico mesolímbico de la dopamina (CMDA), que puede mediar el refuerzo. Muchos compuestos disponibles o prometedores parecen actuar mediante la modulación de la función de los opioides, glutamato (con o sin ácido gamma aminobutírico, GABA), y la serotonina (5-HT).⁴

Algunas personas dependientes del alcohol poseen una predisposición biológica a la enfermedad. Estos alcohólicos biológicamente vulnerables pueden beneficiarse de medicamentos adyuvantes específicos que aborden las anomalías subyacentes.⁴

Los objetivos para el tratamiento incluyen la abstinencia o la reducción del consumo excesivo de alcohol.⁴

Los pacientes con trastorno por consumo de alcohol moderado a grave deben recibir inicialmente un medicamento o una intervención psicosocial basada en la evidencia, o ambos (Grado 2C). Los pacientes con trastorno por consumo de alcohol leve, consumo excesivo de alcohol actual, y riesgo de consecuencias graves pueden ser considerados para el tratamiento con medicamentos sobre una base caso por caso. En general, todos los pacientes deben recibir un tratamiento psicosocial.⁴

³ World Health Organization (WHO). WHO global status report on alcohol 2004. Geneva: WHO; 2004

⁴ Johnson BA, Saitz R, Hermann R. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. Actualizado Ene 2016. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

IV. Tratamiento

Sumario

Best Practice:⁵ Alcohol use disorder (2015). Los autores mencionan que el tratamiento para los trastornos por consumo de alcohol consta de intervenciones médicas, psicológicas y sociales para reducir o eliminar los efectos nocivos del alcohol sobre el individuo, su familia, y otros en la sociedad.

El tratamiento generalmente consiste de los siguientes componentes:

- La evaluación médica y asesoramiento.
- Desintoxicación: Es la eliminación del alcohol del cuerpo y el tratamiento de los síntomas asociados de la abstinencia.
- La rehabilitación y cuidados posteriores: médico, psicológico, y las medidas sociales para ayudar al paciente a evitar volver al consumo de alcohol.

Dependiendo de la severidad de la dependencia, puede ser o no necesaria la desintoxicación, pero la evaluación médica y los consejos siempre son necesarios. Se requieren rehabilitación y asistencia para aquellos con trastorno por consumo de alcohol de moderado a severo.

Los autores del Best Practice recomiendan los siguientes tratamientos para el trastorno por consumo de alcohol.

Treatment details overview

Acute		(summary)
Patient group	Tx line	Treatment
significant alcohol withdrawal (CIWA-Ar score $\geq 8-10$)	1st	detoxification + supportive medical care
■ requiring intensive monitoring or with overwhelming psychosocial stressors	plus	inpatient/residential specialty treatment
■ not requiring intensive monitoring and no overwhelming psychosocial stressors	plus	outpatient/intensive outpatient specialty treatment

→ The overall goal of treatment of AWS is to facilitate the entry of the patient into a treatment programme in order to achieve and maintain long-term abstinence from alcohol. [12] [13] [61]

Primary options

diazepam: 5-10 mg intravenously every 3-4 hours when required
or
lorazepam: 2-4 mg intravenously every hour when required
or
oxazepam: 15-30 mg orally three or four times daily

-- AND --

thiamine: 100 mg intravenously once daily

⁵ Pittman JR, Chung PH. Alcohol-use disorder. Best practice. Actualizado Nov 2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com/>

Ongoing (summary)		
Patient group	Tx line	Treatment
problem alcohol use and mild alcohol dependence	1st	physician advice + brief interventions
moderate-to-severe alcohol dependence	1st	psychosocial interventions
■ frequent uncontrolled drinking episodes	plus	pharmacotherapy to prevent relapse and support abstinence

Primary options

» **naltrexone**: 50-100 mg orally once daily for 12-16 weeks; 380 mg intramuscularly once monthly for 6 months

OR

» **acamprosate**: 666 mg orally three times daily for 12-16 weeks

OR

» **disulfiram**: 500 mg orally once daily for 1 week initially, followed by 250 mg once daily

OR

» **nalmefene**: 18 mg orally once daily when required on days when there is a risk of alcohol consumption, preferably 1-2 hours before anticipated time of drinking

- Si no hay respuesta a la primera medicación seleccionada, se puede elegir un segundo medicamento. Este enfoque secuencial parece ser una práctica clínica común, pero actualmente no hay estudios publicados que examinen su eficacia.
- En este momento, no hay evidencia para apoyar la combinación de medicamentos; Sin embargo, el número de estudios que examinan esta cuestión es limitada.
- Los estudios no han establecido intervalos de tiempo absoluto para el uso de estos medicamentos, y un enfoque flexible de la prescripción en apoyo de los esfuerzos del paciente es razonable.
- Varios procedimientos de tratamiento paso a paso han sido desarrollados para integrar las terapias psicosociales con terapias farmacológicas para el alcoholismo y el abuso de drogas. Estos procedimientos incluyen la educación del paciente, retroalimentación personalizada, apoyo emocional, monitoreo de medicamentos, y aumento de la motivación. Un metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorios demostró que los resultados psiquiátricos y consumo de alcohol mejoraron cuando los trastornos depresivos y de ansiedad recurrentes fueron tratados simultáneamente con la dependencia del alcohol.

Según Best Practice, topiramato puede ser útil para pacientes que no pueden o no están dispuestos a someterse a la desintoxicación. Se ha demostrado en ensayos controlados aleatorizados que topiramato en comparación con placebo disminuye la ansiedad y el síndrome de abstinencia y mejora significativamente el bienestar físico y psicosocial de los pacientes alcohólicos. Disminuye el porcentaje de días de consumo excesivo > 23% y aumenta los días de abstinencia por casi 3 días en promedio. Es importante destacar que la eficacia fue establecida en sujetos que se encontraban bebiendo en el momento de iniciar la medicación.

Dynamed⁶. Alcohol use disorder (2015). Los autores recomiendan:

- Intervenciones breves
 - Las intervenciones breves pueden reducir la mortalidad en los grandes bebedores.
 - La intervención breve del médico de atención primaria puede disminuir el consumo de alcohol, problemas con el alcohol y la hospitalización en los bebedores problema.
 - Las intervenciones breves en centros de atención primaria pueden reducir el consumo de alcohol en bebedores de riesgo, incluidos los pacientes que no buscan tratamiento específicamente relacionados con el alcohol.
- Intervenciones psicológicas a largo plazo con evidencia para la eficacia incluyen:
 - Terapia conductual cognitiva.
 - Red social de apoyo
 - Terapia conductual de pareja (para las mujeres con trastorno por consumo de alcohol)
- El tratamiento integrado del abuso de sustancias y médico parece mejorar las tasas de abstinencia a los 6 meses en pacientes con enfermedades relacionadas con el abuso de sustancias.
- La terapia farmacológica (Nivel de la evidencia: moderado) que puede tener un rol adyuvante incluye:
 - Disulfiram produce síntomas desagradables con pequeñas cantidades de alcohol
 - 500 mg por vía oral una vez al día, puede reducir la dosis si hay sedación.
 - puede reducir días de consumo de alcohol, pero no mejora la abstinencia total.
 - Naltrexona es antagonista de los opiáceos •
 - 50 mg por vía oral una vez al día; una alternativa es naltrexona 380 mg por vía intramuscular cada 4 semanas.
 - naltrexona parece reducir el consumo excesivo de alcohol y la tasa de recaída
 - Acamprosato tiene diferente mecanismo de acción.
 - 666 mg por vía oral 3 veces al día con las comidas.
 - Acamprosato puede reducir el riesgo de consumo después de finalizar la desintoxicación en pacientes dependientes del alcohol
 - Acamprosato y naltrexona en pacientes dependientes del alcohol pueden de manera similar reducir el riesgo de consumo de alcohol después de la desintoxicación, la evidencia de la terapia de combinación es limitada y contradictoria.
 - sertralina más naltrexona pueden aumentar la tasa de abstinencia y disminuir los síntomas de depresión en comparación con solo sertralina o naltrexona para los pacientes con depresión y dependencia del alcohol.
 - Los anticonvulsantes pueden reducir el consumo de alcohol en adultos con dependencia del alcohol.
 - Topiramato (uso off-label)
25 mg por vía oral una vez al día titulada a 150 mg por vía oral dos veces al día. Topiramato puede reducir el consumo excesivo de alcohol y puede mejorar la calidad de vida, pero a menudo no es tolerado.
 - Gabapentina es asociado con un aumento de la abstinencia y reducción del consumo excesivo de alcohol en adultos con dependencia del alcohol

⁶ Alcohol use disorder. Actualizado Oct 23, 2015. Dynamed. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: [http:// www.dynamed.com/](http://www.dynamed.com/)

- Baclofeno puede ser eficaz para el mantenimiento de la abstinencia de alcohol en pacientes con cirrosis alcohólica, y puede reducir las ansias y el consumo de alcohol.
- Ondansetron puede ser eficaz en la reducción de la bebida en los alcohólicos de inicio precoz.
- La evidencia de ensayos aleatorios es insuficiente con respecto a la efectividad de programas de 12 pasos, pero la evidencia observacional sugiere asistencia a Alcohólicos Anónimos (AA) que puede reducir el consumo de alcohol y los síntomas depresivos.
- La combinación de la intervención para dejar de fumar, más intervención del alcohol puede disminuir el consumo de alcohol y aumentar las tasas de abstinencia a largo plazo.

UpToDate⁷ Pharmacotherapy for alcohol use disorder (2016). Mencionan que el tratamiento farmacológico para el trastorno por consumo de alcohol es necesario a pesar de la disponibilidad de intervenciones psicosociales eficaces. Hasta un 70% de los individuos recaen después del tratamiento psicosocial solo.

El tratamiento farmacológico del trastorno por abuso de alcohol se ha centrado principalmente en la modificación de los efectos del consumo de alcohol. Muchos medicamentos disponibles o prometedores parecen actuar mediante la modulación de la función de los opioides, glutamato (con o sin GABA), o serotonina.

Los objetivos para el tratamiento incluyen la abstinencia o la reducción del consumo excesivo de alcohol.

Los autores sugieren que a los pacientes con moderado a grave trastorno por consumo de alcohol inicialmente se deberá ofrecer una selección de medicamentos o una intervención psicosocial basada en la evidencia, o ambos (Grado 2C). Los pacientes con el subtipo leve, consumo excesivo de alcohol actual, y el riesgo de consecuencias graves pueden ser considerados para el tratamiento con medicamentos sobre una base de caso por caso. Todos los pacientes deben recibir un tratamiento psicosocial.

Para los pacientes que toman medicación, sugieren naltrexona para la mayoría de los pacientes con trastorno por consumo de alcohol sobre otros medicamentos (Grado 2B). Naltrexona de depósito debe ser utilizado cuando exista un riesgo significativo de la falta de adherencia con la administración diaria; los pacientes deben ser monitorizados para detectar reacciones en el sitio de inyección. La naltrexona no es apropiada para los pacientes con enfermedad hepática o que están tomando opioides.

Para la farmacoterapia del trastorno por consumo de alcohol en los pacientes con hepatitis aguda, enzimas hepáticas mayor de tres a cinco veces del valor normal, o insuficiencia hepática, sugieren acamprosato sobre otros medicamentos (Grado 2C). Baclofeno sería una alternativa razonable. La evidencia de la eficacia de acamprosato es mixta. Su uso puede ser considerado para las personas con enfermedad hepática o aquellos que no responden a otros medicamentos.

Para los pacientes con trastorno por consumo de alcohol para quienes la naltrexona y el acamprosato son ineficaces o están contraindicados, otras opciones con evidencia que apoyan su eficacia incluyen disulfiram, topiramato, gabapentina, baclofeno, y ondansetrón.

El uso de disulfiram debe reservarse para las personas que están muy motivadas para mantener la abstinencia, y son adherentes al tratamiento o toman la medicina en un entorno supervisado.

⁷ Johnson BA, Saitz R, Hermann R. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. Actualizado Ene 2016. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

En el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol con topiramato, se debe tener especial cuidado en aumentar la dosis gradualmente para evitar efectos adversos, incluyendo el deterioro cognitivo (por ejemplo, dificultades al hablar), parestesias y pérdida de peso.

Los ensayos clínicos de baclofeno en el trastorno por consumo de alcohol han dado resultados mixtos. Se necesitan ensayos aleatorios más amplios para determinar su eficacia.

Guías de Práctica Clínica

La guía del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)⁸ incluye las siguientes recomendaciones:

1. Después de una abstinencia exitosa para personas con dependencia de alcohol moderada a severa, considerar ofrecer acamprosato o naltrexona oral en combinación con la intervención psicológica individual (Terapias cognitivo conductuales, terapias de comportamiento y terapias en base al entorno o red social), centrado específicamente en el abuso del alcohol.
2. Considerar ofrecer disulfiram en combinación con una intervención psicológica para las personas que tienen como objetivo la abstinencia, pero para quienes acamprosato y naltrexona oral no son adecuados o que prefieren el disulfiram y conocen los riesgos relativos de tomar el medicamento; y
3. Tener especialistas y personal competente para administrar las intervenciones farmacológicas.

La guía Australiana (2009)⁹ para el tratamiento de problemas de alcohol recomienda lo siguiente:

La farmacoterapia debe ser considerada para todos los pacientes dependientes del alcohol seguidos de la desintoxicación. Son mejor utilizados en asociación con el apoyo psicosocial como parte de un plan de tratamiento de mantenimiento posterior. Para algunos, la medicación se asocia con un período crítico de la sobriedad, durante el cual el paciente puede aprender a mantener la abstinencia o reducir el consumo del alcohol. Específicamente:

- Naltrexona y el acamprosato han demostrado mejorar los resultados del tratamiento cuando se combina con la intervención psicosocial. Para los pacientes que están motivados para tomar la medicación, ambas son herramientas potenciales para reducir el consumo de alcohol y los síntomas centrales de la dependencia del alcohol.
- La evidencia de disulfiram es más débil, pero la droga sigue siendo una opción para la prevención de recaídas en ciertas circunstancias, y puede ser efectiva como parte de un exhaustivo enfoque de tratamiento.

A pesar de la evidencia de su eficacia en la reducción de las recaídas después de la desintoxicación, estos medicamentos siguen siendo infrutilizados en Australia.

⁸ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Alcohol-use Disorders: The NICE Guidelines on Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2011. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53190/53190.pdf. Accessed April 22, 2014.

⁹ Australian Government Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Canberra: Commonwealth of Australia; 2009.

Pharmacotherapies for alcohol dependence

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
7.1 Pharmacotherapy should be considered for all alcohol-dependent patients, in association with psychosocial supports.	A	Ia
7.2 Naltrexone is recommended as relapse prevention for alcohol-dependent patients.	A	Ia
7.3 Naltrexone is not suitable for people who are opioid dependent or who have pain disorders needing opioid analgesia.	S	–
7.4 Naltrexone should be started as soon as possible after completion of withdrawal (usually 3 to 7 days after last drink).	A	Ib
7.5 Naltrexone is usually taken for at least 3 to 6 months.	D	IV
7.6 Acamprosate is recommended as relapse prevention for alcohol-dependent patients.	A	Ia
7.7 Acamprosate should be started as soon as possible after completion of withdrawal (usually 3 to 7 days after last drink).	A	Ib
7.8 Acamprosate is usually taken for at least 3 to 6 months.	D	IV
7.9 Disulfiram is recommended in closely supervised alcohol-dependent patients motivated for abstinence and with no contraindications.	A	Ia
7.10 Disulfiram is usually taken for at least 3 to 6 months.	D	IV
7.11 A range of medications appear promising agents in reducing alcohol relapse (such as topiramate, gabapentin, baclofen, aripiprazole); however, need further research and are not recommended as first-line options at this stage.	B	II
7.12 Benzodiazepines and antidepressants are not recommended as relapse prevention agents in alcohol dependence.	B	II
7.13 Medication compliance can be improved with use of adherence enhancing strategies.	B	Ia

Información del Medicamento

TOPIRAMATO

Topiramato está clasificado como un monosacárido sulfamato-sustituido, en el UptoDate se menciona que se ha encontrado que topiramato disminuye el consumo de alcohol en los individuos con dependencia del alcohol y tiene dos mecanismos principales de acción que pueden contribuir a estos efectos:

- Antagonizando los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores de kainato de glutamato.
- Facilitando la acción inhibitoria del GABA (A) en sitios no benzodiazepínicos.¹⁰

Sin embargo, Topiramato no ha sido aprobado por la FDA¹¹, EMA¹² y AEMPS¹³ para esta indicación.

¹⁰ Johnson BA, Saitz R, Hermann R. Pharmacotherapy for alcohol use disorder. Actualizado Ene 2016. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. TOPAMAX® (Topiramate) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

Jonas et al (2014)¹⁴. Realizaron un metaanálisis con estudios cuyas medidas de calidad específica no fueron reportadas. La revisión sistemática incluyó 122 ensayos aleatorios y 1 estudio de cohortes que evaluaron la eficacia de la farmacoterapia para el trastorno por consumo de alcohol en 22.803 pacientes adultos ambulatorios. Todos los ensayos tuvieron la duración del tratamiento 12-52 semanas. La mayoría de los ensayos incluyeron pacientes después de la desintoxicación o período de sobriedad requerida ≥ 3 días. Los ensayos incluyeron típicamente co-intervenciones psicosociales.

Se incluyeron 22 ensayos controlados con placebo de acamprosato, 4 de disulfiram, y 44 de naltrexona. Para medicamentos que se usan off-label, se incluyeron 1 ensayo controlado con placebo para cada una de los siguientes medicamentos: aripiprazol, atomoxetina, desipramina, fluvoxamina, gabapentina, imipramina, olanzapina, ondansetrón, y paroxetina. Incluyeron varios ensayos controlados con placebo para baclofeno, buspirona, citalopram, fluoxetina, nalmefeno, quetiapina, sertralina, topiramato, ácido valproico, y vareniclina. Incluyeron 4 estudios que compararon directamente acamprosato con naltrexona, 1 comparando disulfiram con naltrexona y 4 comparando naltrexona con los medicamentos off-label (aripiprazol, desipramina, paroxetina, sertralina, y topiramato).

Resultados de medicamentos aprobados por la FDA (ver cuadro adjunto):

El acamprosato y naltrexona se asociaron con una mejora en los resultados de consumo.

- Retorno al consumo de cualquier bebida, los NNTs fueron de 12 para acamprosato y 20 para naltrexona oral (50 mg / d).
- Retorno al consumo excesivo de alcohol, acamprosato no se asoció con una mejoría, mientras que la naltrexona oral (50 mg / día) se asoció con una mejoría con un NNT de 12.
- Para naltrexona en inyectable, el metaanálisis reportó que no hay asociación estadísticamente significativa en el retorno a cualquier bebida o volver a beber en exceso, Pero sí encontró una asociación con reducción de los días de Consumo excesivo.

La evidencia de 2 ensayos controlados sobre el disulfiram reportaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el retorno a cualquier bebida. El ensayo más grande de disulfiram (n = 605) informó de un menor número de días de consumo para los participantes que volvieron a la bebida y tuvieron un set completo de evaluación.

Esto sugiere que el disulfiram puede beneficiar a algunos pacientes. Sin embargo, ninguno de los ensayos de disulfiram evaluó la administración de medicación supervisada, lo que podría subestimar los beneficios de la droga cuando se utilizan en los programas de tratamiento supervisados.

Los resultados del análisis de sensibilidad que incluyeron estudios clasificados como de alto riesgo o incierto de sesgo fueron similares a los resultados del análisis principal.

Resultados de topiramato

3 estudios (Johnson, 2003; Johnson, 2007 y Kampman, 2013) compararon topiramato versus placebo; se observó

- menos días de consumo (Diferencia de medias ponderadas (DMP), -6,5%; IC95%, -12.0% a -1,0% en un análisis de 2 estudios con 541 pacientes

¹² European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta el 16/02/2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

¹³ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁴ Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings. Comparative Effectiveness Review No. 134. (Prepared by the RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00008-I.) AHRQ Publication No. 14-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

- menos días de consumo de alcohol excesivo (DMP, -9,0%; IC95%, -15,3% a -2,7%) (definido como ≥ 4 -5 bebidas por día) en una análisis de 3 estudios con 691 pacientes.
- menos bebidas por día (DMP, -1.0; IC95%, -1.6 a -0.48) en un análisis de 3 estudios con 691 pacientes.

Table 1. Summary of Findings and Strength of Evidence From Trials Assessing Efficacy of FDA-Approved Medications for Alcohol Use Disorders

Medication	Outcome	No. of Studies	No. of Participants ^a	Results Effect Size (95% CI) ^b	NNT (95% CI) ^c	Strength of Evidence
Acamprosate	Return to any drinking	16	4847	RD: -0.09 (-0.14 to -0.04)	12 (8 to 26)	Moderate
	Return to heavy drinking	7	2496	RD: -0.01 (-0.04 to 0.03)	NA	Moderate
	% DDs	13	4485	WMD: -8.8 (-12.8 to -4.8)	NA	Moderate
	% HDDs	1	100	WMD: -2.6 (-11.4 to 6.2)	NA	Insufficient
	Drinks per DD	1	116	WMD: 0.4 (-1.8 to 2.6)	NA	Insufficient
	Accidents or Injuries	0	0	NA	NA	Insufficient
	QoL or function	1	612	NSD	NA	Insufficient
	Mortality	8	2677	7 events (acamprosate) vs 6 events (placebo)	NA	Insufficient
Disulfiram	Return to any drinking	2	492	RD: -0.04 (-0.11 to 0.03)	NA	Low
	Return to heavy drinking	0	0	NA	NA	Insufficient
	% DDs	2	290	NSD ^d	NA	Insufficient
	% HDDs	0	0	NA	NA	Insufficient
	Drinks per DD	0	0	NA	NA	Insufficient
	Accidents or Injuries	0	0	NA	NA	Insufficient
	QoL or function	0	0	NA	NA	Insufficient
	Mortality	0	0	NA	NA	Insufficient
Naltrexone, 50 mg oral	Return to any drinking	16	2347	RD: -0.05 (-0.10 to -0.002)	20 (11 to 500)	Moderate
	Return to heavy drinking	19	2875	RD: -0.09 (-0.13 to -0.04)	12 (8 to 26)	Moderate
	% DDs	15	1992	WMD: -5.4 (-7.5 to -3.2)	NA	Moderate
	% HDDs	6	521	WMD: -4.1 (-7.6 to -0.61)	NA	Moderate
	Drinks per DD	9	1018	WMD: -0.49 (-0.92 to -0.06)	NA	Low
Naltrexone, 100 mg oral	Return to any drinking	3	946	RD: -0.03 (-0.08 to 0.02)	NA	Low
	Return to heavy drinking	2	858	RD: -0.05 (-0.11 to 0.01)	NA	Low
	% DDs	2	858	WMD: -0.9 (-4.2 to 2.5)	NA	Low
	% HDDs	2	423	WMD: -3.1 (-5.8 to -0.3)	NA	Low
	Drinks per DD	1	240	WMD: 1.9 (-1.5 to 5.2)	NA	Insufficient
Naltrexone Injection	Return to any drinking	2	939	RD: -0.04 (-0.10 to 0.03)	NA	Low
	Return to heavy drinking	2	615	RD: -0.01 (-0.14 to 0.13)	NA	Low
	% DDs	1	315	WMD: -8.6 (-16.0 to -1.2)	NA	Insufficient
	% HDDs	2 ^e	926	WMD: -4.6 (-8.5 to -0.56)	NA	Low
	Drinks per DD	0	0	NA	NA	Insufficient
Naltrexone (any dose)	Accidents or Injuries	0	0	NA	NA	Insufficient
	QoL or function	4	1513	Some conflicting results ^f	NA	Insufficient
	Mortality	6	1738	1 event (naltrexone) vs 2 events (placebo)	NA	Insufficient

Abbreviations: DD, drinking day; FDA, US Food and Drug Administration; HDD, heavy drinking day; NA, not applicable; NNT, number needed to treat; NSD, no statistically significant difference; QoL, quality of life; RD, risk difference; WMD, weighted mean difference.

^a Includes only studies rated as low or medium risk of bias that were included in the main analyses; these numbers do not include studies rated as high or unclear risk of bias that were only included in sensitivity analyses.

^b Negative effect sizes favor intervention over placebo/control. For dichotomous outcomes, RDs show the absolute difference between groups for the outcome. For example, the RD of -0.09 for acamprosate compared with placebo for return to any drinking indicates that 9% fewer participants treated with acamprosate (than with placebo) returned to any drinking. For continuous outcomes, the WMDs represent the mean difference between groups; they are the same units as the outcome specified. For example, a WMD of -8.8 for acamprosate compared with placebo for percentage of drinking days indicates 8.8% fewer drinking days over the course of treatment for those treated with acamprosate than for those who received placebo.

^c NA entry for NNT indicates that the RD (95% CI) was not statistically significant, so we did not calculate a NNT, or that the effect measure was not one that allows direct calculation of NNT (eg, WMD).

^d One study (n = 128) reported similar percentages and no significant difference³¹; the other reported that disulfiram was favored among the subset of participants (162/605 participants) who drank and had a complete set of assessment interviews, but it did not report this outcome for the full randomized sample.³² Overall, evidence was insufficient due to imprecision, inconsistency, and indirectness.

^e Contains data from personal communication (B. Silverman, November 14, 2013).

^f Unable to pool data. Two studies found no significant difference between naltrexone- and placebo-treated participants.^{33,34} One study reported that patients receiving injectable naltrexone, 380 mg/d, had greater improvement on the mental health summary score than those receiving placebo at 24 weeks (8.2 vs 6.2, P = .04).³⁵ One study measured alcohol-related consequences and reported that more participants who received placebo (n = 34) had at least 1 alcohol-related consequence than those who received naltrexone (n = 34): 76% vs 45%, P = .02.³⁶

Table 2. Summary of Findings and Strength of Evidence From Double-Blind Randomized Clinical Trials Directly Comparing Acamprosate and Naltrexone^a

Outcome	No. of Studies	No. of Participants ^b	Results Effect Size (95% CI) ^c	Strength of Evidence
Return to any drinking	3	800	RD: 0.02 (-0.03 to 0.08)	Moderate
Return to heavy drinking	4	1141	RD: 0.01 (-0.05 to 0.06)	Moderate
% DDs	2	720	WMD: -2.98 (-13.4 to 7.5)	Low

Abbreviations: DD, drinking day; RD, risk difference; WMD, weighted mean difference.

^a We did not include rows in this table for outcomes that we graded as insufficient strength of evidence (percentage heavy drinking days, drinks per DD, accidents or injuries, quality of life or function, and mortality).

^b Includes only studies rated as low or medium risk of bias included in the main analyses; these numbers do not include studies rated as high or unclear risk of bias that were included in sensitivity analyses.

^c Negative effect sizes favor acamprosate over naltrexone.

Miller, et al. (2011)¹⁵ Realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia de intervenciones farmacológicas solas o en combinación con intervención psicosocial breve para el tratamiento de la dependencia de alcohol en un contexto de atención primaria o médico especializado. Fueron incluidos 85 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) en la revisión (18.937 participantes ≥ 18 años de edad). El seguimiento varió de 12 semanas a 15 meses.

Resultados

Disulfiram (11 ECA): Fueron utilizados 9 ensayos para obtener las conclusiones ya que dos de los estudios utilizaron un método de administración sin eficacia probada. Uno de los nueve ensayos tuvo un menor potencial de sesgo (Puntuación más alta en la escala de Jadad). Este estudio reportó que no hubo diferencia entre disulfiram y placebo utilizando un protocolo de disulfiram sin supervisión. Los autores encontraron una relación entre el cumplimiento y la abstinencia.

De los 8 estudios calificados en la categoría de "alto riesgo de sesgo" (Puntuación baja en la escala de Jadad), 2 estudios que compararon disulfiram con placebo reportaron reducciones significativas con el consumo de alcohol en el grupo de disulfiram, en ambos estudios los parientes cercanos estaban involucrados en el tratamiento del paciente. Tres estudios compararon disulfiram supervisado con naltrexona, con resultados que favorecieron a disulfiram en 2 estudios y el tercer estudio, con naltrexona ciego, placebo ciego, pero el disulfiram de etiqueta abierta, encontró que todos los medicamentos activos tuvieron mejores resultados que el placebo, sin ninguna ventaja para los medicamentos combinados. Dos estudios compararon disulfiram con acamprosato con resultados a favor de disulfiram.

El único estudio que comparó el disulfiram supervisado con topiramato (De Souza, 2008) encontró que disulfiram fue significativamente más eficaz que el topiramato en el retraso de la aparición de recaídas (133 días frente a 79 días). Después de 9 meses de tratamiento, el 90% de los pacientes con disulfiram estuvieron abstinentes comparado con el 56 % de topiramato.

Los autores señalan que en la mayoría de estudios con disulfiram supervisado este fue más eficaz que placebo, con alguna evidencia de que puede ser más eficaz que la naltrexona, acamprosato y el topiramato. El cumplimiento es un problema importante con el disulfiram y la supervisión diaria de la ingestión parece ser una clave esencial para el éxito clínico.

Topiramato (cuatro ECA): Tres ECAs tuvieron un menor riesgo de sesgo. Topiramato fue superior a placebo en todas las medidas de consumo de alcohol en tres ensayos (Baltieri, 2008, Johnson, 2003; Johnson 2007 con menor riesgo de sesgo). En el estudio de Johnson 2007, encontró que topiramato, en comparación con placebo, redujo el porcentaje de días de consumo excesivo (diferencia promedio del 16,19%, IC95%, 10,79% - 21,60%) y todas las demás medidas de resultado de consumo. Uno de estos tres estudios (Baltieri, 2008) también incluyeron una comparación con naltrexona. En este

¹⁵ Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical Treatment of Alcohol Dependence: A Systematic Review. *Int J Psychiatry Med.* 2011; 42(3): 227–266.

estudio, el topiramato fue superior al placebo, pero no a la naltrexona. La naltrexona no difirió estadísticamente con respecto al placebo.

Un cuarto estudio, calificado como "alto riesgo de sesgo," que comparó topiramato con naltrexona no encontró diferencia entre los tratamientos. La abstinencia no difirió por tratamiento a los 3 o 6 meses. No se incluyó un grupo de placebo.

Los autores señalan que la evidencia sugiere que topiramato es un tratamiento eficaz para la dependencia del alcohol, aunque el número de estudios es pequeño.

Naltrexona (31 ECA): Diecisiete ensayos fueron calificados como "menor riesgo de sesgo". Naltrexona fue superior a placebo en la mayoría de los ensayos (25 ensayos), Sin embargo en algunos ensayos (5 ensayos) no se encontraron diferencias o resultados mixtos. La naltrexona en combinación con sertralina (un antidepresivo) fue efectivo en un ensayo que incluía participantes con dependencia del alcohol y depresión, pero no en otro estudio en el que los participantes no estaban deprimidos. Los dos ensayos incluyeron inyecciones de depósito y ambos reportaron un beneficio estadísticamente significativo en comparación con las inyecciones de placebo.

Antidepresivos (10 ECA) siete ensayos examinaron el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y todos fueron calificados por tener un bajo riesgo de sesgo.

Cuatro ensayos compararon la sertralina con placebo en personas con depresión o trastorno de estrés postraumático. No hubo diferencias con sertralina en tres ensayos y en el otro los resultados fueron mixtos.

La sertralina en combinación con naltrexona no se asoció con beneficio en un ensayo, pero hubo un beneficio estadísticamente significativo en otro estudio que incluyó a personas con depresión concomitante.

Para desipramina (un antidepresivo tricíclico) hubo cierta evidencia de beneficio en comparación con el placebo (un ensayo). La quetiapina (un antipsicótico) no se asoció con beneficio cuando se utiliza en combinación con litio y divalproex.

Acamprosato (24 ECA): Quince ensayos se calificaron como "bajo riesgo de sesgo". Hubo resultados mixtos en 11 ensayos que compararon el acamprosato con el placebo. Seis de estos ensayos encontró algunos beneficios para el acamprosato y cinco ensayos encontraron diferencias no significativas o resultados mixtos.

Hubo resultados mixtos para la combinación de naltrexona y el acamprosato (dos ensayos). Un ensayo no encontró diferencia con naltrexona en comparación con otros medicamentos. Los otros ensayos encontraron que acamprosato parece ser menos efectivo que naltrexona (un ensayo) y el disulfiram (dos ensayos).

Intervenciones psicosociales complementarias (11 ECA): La mayoría de los estudios de las intervenciones farmacológicas resumidas arriba incluyeron intervenciones psicosociales complementarias. Once ensayos examinaron esto de forma separada y siete fueron calificados como "bajo riesgo de sesgo". Hubo resultados mixtos en relación con los beneficios del tratamiento adyuvante psicosocial.

Blodgett et al (2014)¹⁶ Realizaron metaanálisis que incluyeron 7 ensayos controlados aleatorizados (1,125 participantes) que compararon el topiramato con placebo para el tratamiento del trastorno por el consumo de alcohol. El metaanálisis estimó los resultados del efecto global de topiramato sobre la abstinencia, consumo excesivo de alcohol, las ansias, y Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) e incluyeron varios análisis de sensibilidad para considerar la pequeña muestra de estudios.

Resultados: En general el pequeño a moderado efecto favoreció a topiramato, aunque el efecto sobre las ansias no fue significativamente diferente de cero. El mayor efecto se encontró en la abstinencia ($g = 0,468$, $p < 0,01$), seguido por consumo excesivo de alcohol ($g = 0,406$, $p < 0,01$), GGT ($g = 0,324$, $p = 0,02$), y las ansias ($g = 0,312$, $p = 0,07$)

¹⁶ Blodgett JC, Maisel NC, Finney JWI. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2014 June; 38(6): 1481–1488. doi:10.1111/acer.12411.

resultados. Los análisis de sensibilidad no cambiaron la magnitud o la dirección de los resultados y las pruebas no indicaron sesgo de publicación significativo. El pequeño tamaño de la muestra no permitía el examen de moderadores específicos de los efectos del topiramato.

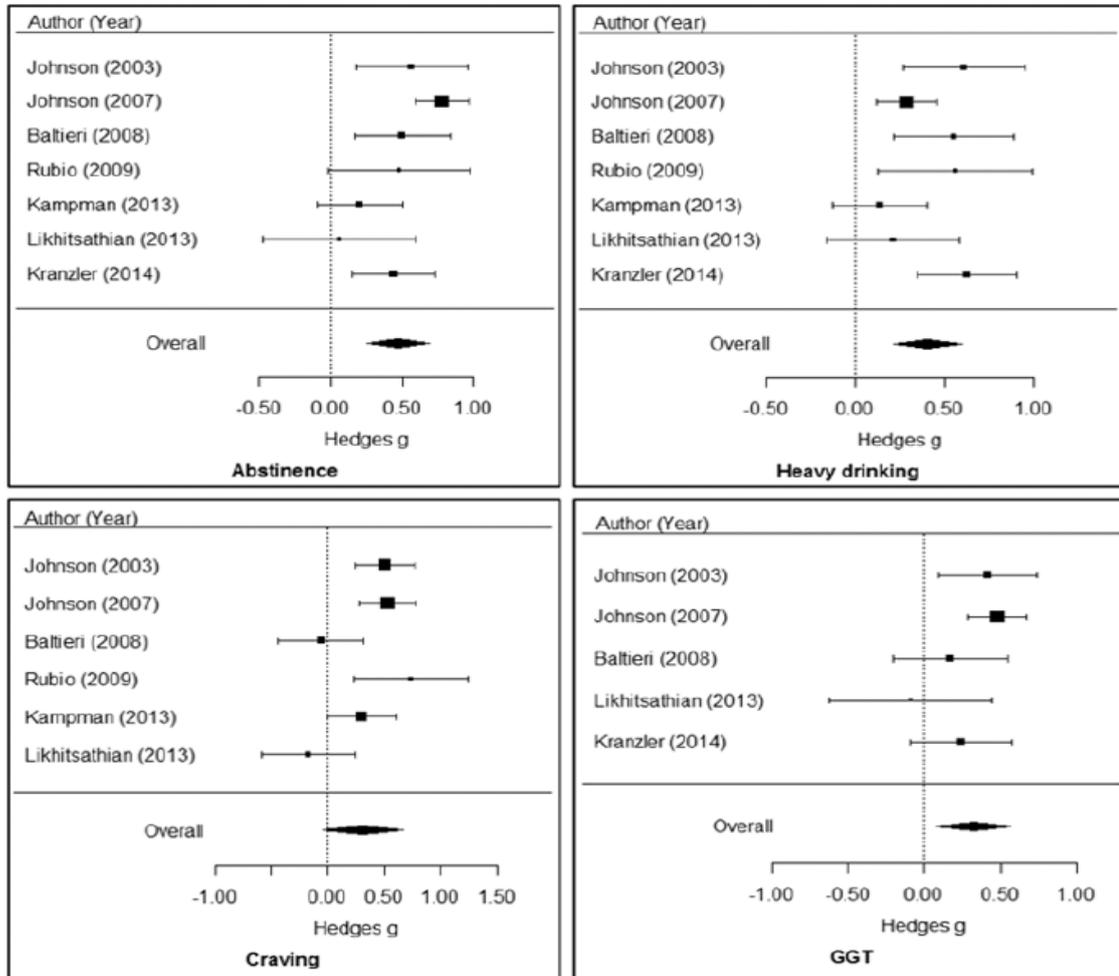


Fig. 2. Forest plots of the effects of topiramate compared with placebo (random effects models; Hedges g and 95% CI).

Skinner et al (2014)¹⁷ Realizaron un metaanálisis con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de disulfiram en ensayos controlados aleatorizados en apoyo a la abstinencia y para comparar estudios de etiqueta abierta frente a estudios ciegos, con la hipótesis que los estudios ciegos no mostraría ninguna diferencia entre los grupos con disulfiram y los grupos con el control.

Se incluyeron 22 estudios (2414 participantes) que fueron publicados entre 1973 y 2010. Los sujetos fueron dependientes del alcohol en 18 de los estudios y diagnosticados como abuso o dependiente de alcohol en los otros estudios.

¹⁷ Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J (2014) Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. PLoS ONE 9(2): e87366. doi:10.1371/journal.pone.0087366

En el cuadro se observa la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Table 2. Methodological Quality of Included Studies.

	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel and outcome assessors	Free of other bias	Free of selective reporting	Incomplete outcome data addressed	Quality assessment(maximum score: 6/6)
Bardeleben et al 1999	?	-	NA	-	?	?	0
Carroll et al 1993	?	-	NA	-	?	?	0
Carroll et al 1998	?	?	?	-	?	-	0
Carroll et al 2004	+	?	+	+	?	+	4
Chick et al 1992	+	+	-	?	?	+	3
De Sousa & De Sousa 2004	+	?	NA	-	?	+	2
De Sousa & De Sousa 2005	+	?	NA	-	?	+	2
De Sousa et al 2008	+	?	NA	-	?	+	2
De Sousa & De Sousa 2008	+	-	NA	-	?	+	2
De Sousa & Jagtap 2009	+	-	NA	-	?	+	2
Fuller & Roth 1979	+	?	+	-	?	?	2
Fuller et al 1986	+	+	-	?	?	?	2
Gerrein et al 1973	?	?	NA	?	?	?	0
Grassi et al 2007	?	?	NA	-	-	-	0
Laaksonen et al 2008	+	?	NA	+	+	+	4
Ling et al 1983	?	?	+	?	-	-	1
Nava et al 2006	+	?	NA	?	?	+	2
Niederhofer & Staffen 2003	?	+	+	?	?	?	2
Petrakis et al 2005	?	?	NA	-	?	-	0
Petrakis et al 2000	?	?	+	-	+	+	3
Pettinati et al 2008	?	?	+	?	?	+	2
Ulrichsen et al 2010	+	-	NA	-	?	+	2

doi:10.1371/journal.pone.0087366.t002

Resultados:

Cuando se combinaron los 22 ECAs, el metaanálisis mostró una tasa de éxito significativo de disulfiram comparado a los controles: $g = 0.058$ (IC95% 0.35-0.082), I^2 fue 72%. Una inspección visual del gráfico de embudo reveló asimetría, lo que indica un posible sesgo de publicación. El análisis del ajuste y relleno (trim and fill) indicaron que hubo 4 estudios potencialmente perdidos en el lado izquierdo del gráfico de embudo. Sin embargo, el resumen del tamaño del efecto sigue siendo significativa después de la corrección de los estudios supuestamente faltantes [efecto de tamaño ajustado $g = 0,47$ (IC95% = 0,24-0,71)]. El resumen del tamaño de efecto alcanzó significancia en todos los casos en el análisis con tamaños del efecto que variaron desde $g = 0,53$ a $g = 0,63$ (todos $p < 0.001$). La meta-regresión indicó un efecto significativo del año de publicación ($\beta = 0,03$, $p < 0.001$) y la duración del tratamiento ($\beta = 2.01$, $p < 0.001$), pero no de la dosis de disulfiram o el riesgo de sesgo de puntuación.

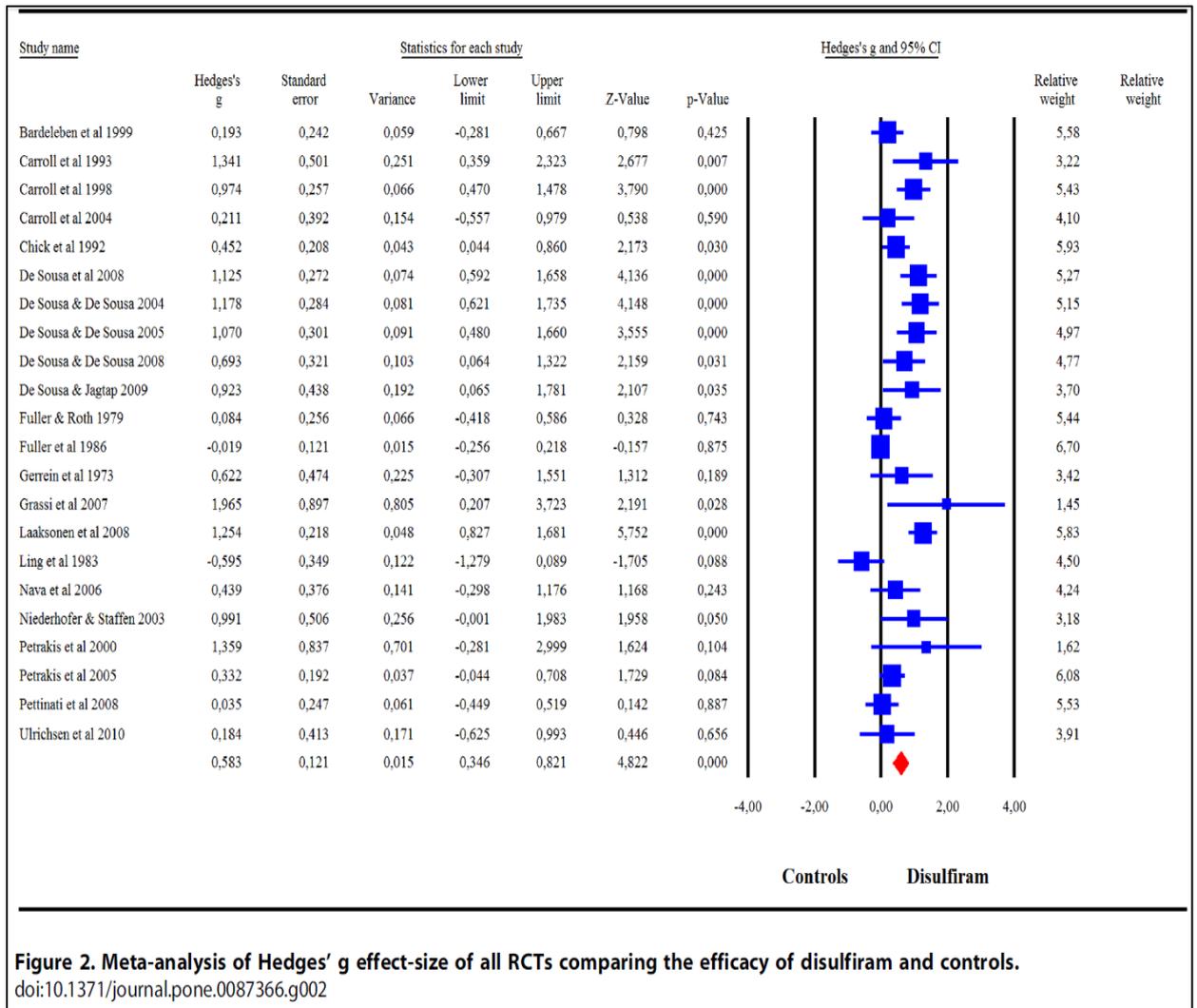


Figure 2. Meta-analysis of Hedges' g effect-size of all RCTs comparing the efficacy of disulfiram and controls.
 doi:10.1371/journal.pone.0087366.g002

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Jhonson 2007¹⁸

Eventos adversos que comparan topiramato vs. Placebo.

- parestesia en el 50,8% vs. 10,6% (p <0,001; NND 2)
- Dolor de cabeza en el 24% vs. 31,9% (p = 0:09)
- alteración del gusto en el 23% vs. 4,8% (p <0,001; NND 5).
- fatiga en el 22,4% vs. 17,6% (no significativo).
- anorexia en un 19,7% vs. 6,9% (p <0,001; NND 7).
- insomnio en un 19,1% vs. 16% (no significativo).
- dificultad con la concentración o la atención en un 14,8% vs. 3.2% (p <0,001; NND 8).
- nerviosismo en 14.2% vs. 7,5% (p = 0,04, NNH 15)
- mareos en el 11,5% vs. 5,3% (p = 0,03, NNH 16)
- prurito en el 10,4% vs. 1.1% (p <0,001; NND 10)
- lesión en el 4,4% vs. 11,7% (p = 0.01, NNT 14)

Jonas, 2014¹⁹. Las reacciones adversas reportadas en el estudio son: alto riesgo de disfunción cognitiva (NNH, 12; IC95%, 7 a 84), parestesia (NNH, 4; IC95%, 3 a 7) y alteraciones del gusto (NNH, 7; IC95%, 5 a 15).

¹⁸ Johnson BA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298(14):1641-1651



VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Medicamento	Dosis ²⁰	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Topiramato 100mg tableta	25 mg por vía oral una vez al día titulada a 150 mg por vía oral dos veces al día	2.90 ²¹	87.00
Disulfiram 500mg tableta	500 mg por vía oral una vez al día	0.64 ²²	19.20

- De acuerdo a este análisis, se observa que la diferencia del costo por paciente en un mes con Topiramato es 4 a 5 veces más costoso que disulfiram.

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

En la Food and Drug Administration (FDA)²³, la European Medicines Agency (EMA)²⁴ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁵ topiramato 100mg tableta, no se encuentra autorizada para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos²⁶, no se encuentra incluida el medicamento topiramato 100mg tableta.

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²⁷ no se encuentra incluido el medicamento topiramato 100mg tableta.

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento topiramato 100mg tableta para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que hay insuficiente evidencia y el único estudio que comparó topiramato con disulfiram supervisado, este no demostró ser mejor que disulfiram.

¹⁹ Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings. Comparative Effectiveness Review No. 134. (Prepared by the RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00008-I.) AHRQ Publication No. 14-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm

²⁰ Alcohol use disorder. Actualizado Oct 23, 2015. Dynamed. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/>

²¹ Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado – OSCE. Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado - SEACE. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi". 2014. [Internet]. Fecha de consulta Marzo 2016 a través de: <http://portal.osce.gob.pe/osce/>

²² Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado – OSCE. Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado - SEACE. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi". 2005. [Internet]. Fecha de consulta Marzo 2016 a través de: <http://portal.osce.gob.pe/osce/>

²³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. TOPAMAX® (Topiramate) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁴ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta el 16/02/2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

²⁵ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁶ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

²⁷ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Febrero 2016