

**INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, 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 neurológicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Levetiracetam 1000 mg tableta Levetiracetam 500 mg tableta Levetiracetam 100 mg/ml solución oral Topiramato 50 mg tableta
Indicación específica:	Epilepsia Generalizada Epilepsia Farmacoresistente/refractaria
Institución que lo solicita:	ESSALUD Instituto nacional de Ciencias Neurológicas-INCN
Número de casos anuales:	El Instituto nacional de Ciencias Neurológicas-INCN indica 500 casos anuales.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Levetiracetam Topiramato
Formulación propuesta para inclusión	Levetiracetam 1000 mg tableta Levetiracetam 500 mg tableta Levetiracetam 100 mg/ml solución oral Topiramato 50 mg tableta Topiramato 100 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Levetiracetam 1000 mg tableta (07 RS) Levetiracetam 500 mg tableta (05 RS) Levetiracetam 100 mg/ml solución oral (05 RS) Topiramato 50 mg tableta (10 RS) Topiramato 100 mg tableta (9 RS)
Alternativas en el PNUME²:	Carbamazepina 100 mg tableta Carbamazepina 200 mg tableta Carbamazepina 100 mg/5ml líquido oral Lamotrigina 50 mg tableta Valproato sódico 200 mg/ml líquido oral gotas Valproato sódico 250 mg/5ml líquido oral Valproato sódico 500 mg tableta

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



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA DE EVALUACIÓN

¿Es efectivo/eficaz y seguro el uso de levetiracetam y topiramato en el tratamiento de la epilepsia generalizada?

¿Es efectivo/eficaz y seguro el uso de levetiracetam y topiramato en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente/refractaria?

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

OMS³

- La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza con convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones 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.
- En la actualidad, unos 50 millones de personas de todo el mundo padecen epilepsia. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas.
- Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre

³ Organización Mundial de la Salud. Epilepsia datos y cifras. Nota descriptiva N°999 Febrero 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>



la población general oscilan entre 30 y 50 por 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta.

- Esto se debe probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas tales como el paludismo o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de traumatismos relacionados con accidentes de tránsito; traumatismos derivados del parto; y variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y la atención accesible. Casi el 80% de las personas epilépticas viven en países de ingresos bajos y medianos.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

a. FARMACOLOGIA

LEVETIRACETAM⁴

Levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), compuesto muy soluble y permeable, no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes. El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios in vitro e in vivo sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e inter individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam. En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

TOPIRAMATO⁵

Topiramato está clasificado como un monosacárido sulfamato-sustituido. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual topiramato ejerce su efecto anticonvulsivante y profiláctico de la migraña. Mediante estudios electrofisiológicos y bioquímicos en cultivos de neuronas se han identificado tres propiedades de topiramato que pueden contribuir a su actividad antiepiléptica. El topiramato bloqueó de forma tiempo dependiente los potenciales de acción provocados repetidamente por una despolarización sostenida de las neuronas lo que sugiere una acción bloqueadora de los canales de sodio estado-dependientes. Topiramato aumenta la actividad del -aminobutirato (GABA) en los receptores GABAA, e intensifica la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, de lo que se deduce que el topiramato potencia la actividad inhibitoria de este neurotransmisor. Este efecto no es contrarrestado por el flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, tampoco el topiramato aumenta la duración del tiempo que permanece abierto el canal, lo que diferencia al topiramato de los barbitúricos que modulan los receptores GABAA. Debido al perfil antiepiléptico del topiramato, que difiere sustancialmente del de las benzodiazepinas, puede modular un subtipo de receptores GABAA que no son sensibles a las benzodiazepinas. Topiramato antagoniza la capacidad

⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Levetiracetam [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Topiramato [En línea]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



del kainato de activar el receptor excitatorio del aminoácido (glutamato) subtipo AMPA (ácido -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4 propiónico) / kainato, pero no parece tener efecto sobre la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en los receptores del subtipo NMDA. Estos efectos del topiramato son dependientes de la concentración en un intervalo entre 1 μM y 200 μM , con una actividad mínima observada entre 1 μM y 10 μM . Además, topiramato inhibe algunos isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, un conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y por tanto no cabe pensar que sea un componente importante de la actividad antiepiléptica del topiramato.

El perfil farmacocinético del topiramato en comparación con otros fármacos antiepilépticos muestra una larga semi-vida plasmática, una farmacocinética lineal, con un predominio del aclaramiento renal, ausencia de unión a proteínas significativa y ausencia de metabolitos activos clínicamente relevantes. Topiramato no es un inductor potente de los enzimas que metabolizan el fármaco, se puede administrar con independencia de las comidas y no es necesaria una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de topiramato. Durante los ensayos clínicos, no se observó una relación clara entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o los efectos adversos.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED^{6,7}

Los medicamentos antiepilépticos son el tratamiento principal y son eficaces en el 60-70% de los pacientes.

- La terapia con medicamentos antiepilépticos para los trastornos convulsivos por lo general se inician después del segundo ataque epiléptico o después de la primera convulsión no provocada.
- Utilizar solo medicamentos antiepilépticos (monoterapia) siempre que sea posible
- Si falla un medicamento antiepiléptico para controlar las convulsiones, añadir un segundo fármaco, luego disminuir lentamente el primer fármaco para lograr la monoterapia antes que la terapia en combinación.
- La selección de los medicamentos antiepilépticos se basa en el síndrome de la epilepsia, tipo de crisis, perfil de efectos adversos y preferencias del paciente.
- Los fármacos de primera línea por el síndrome de epilepsia en adultos incluyen:
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.
 - Epilepsia idiopática generalizada: lamotrigina, valproato, **topiramato**.
- Los fármacos de primera línea por el síndrome de epilepsia en niños incluyen:
 - Epilepsia con ausencia infantil: etosuximida, lamotrigina, valproato.
 - Epilepsia mioclónica juvenil: lamotrigina, **levetiracetam**, valproato, **topiramato**.
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.
 - Epilepsia idioática generalizada: lamotrigina, valproato, **topiramato**.
 - Epilepsia benigna con picos centrotemporales: carbamazepina, lamotrigina, **levetiracetam**, oxcarbazepina, valproato.
- Los fármacos de primera línea por el tipo de crisis en adultos y niños incluyen:
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.

⁶ Epilepsy in adults. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁷ Epilepsy in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Convulsiones focales (incluyen convulsiones parciales simples y complejas): carbamazepina, lamotrigina, **levetiracetam**, oxcarbazepina, valproato.
- Ausencia (pequeño mal): etosuximida, lamotrigina, valproato,
- Crisis mioclónicas: **levetiracetam**, valproato, **topiramato**.
- Convulsiones atónicas o convulsiones tónico: valproato.
- Tener en cuenta las interacciones entre medicamentos (especialmente con la anticoncepción hormonal), y el riesgo potencial de malformaciones del feto si se usa durante el embarazo (especialmente con valproato).

En los espasmos infantiles (Síndrome de West) se recomienda⁸:

- El tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico, incluyendo los resultados de desarrollo
- Opciones de primera línea:
 - Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticosteroides
 - Vigabatrina
- Repetir EEG para evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar la terapia si el paciente permanece sintomático.
- Dieta cetogénica como posible terapia de segunda línea
- La cirugía puede ser beneficiosa en pequeños subgrupos de pacientes con espasmos infantiles que no responden a la medicación.
- El tratamiento de la recaída puede incluir el reinicio de la medicación efectiva con anterioridad (dosis actual o dosis máxima) o iniciar nuevos medicamentos.

En el tratamiento del síndrome de Lennox-gastaut recomienda⁹:

- Se informó que la dieta cetogénica puede disminuir la frecuencia de las convulsiones.
- La terapia médica óptima para los pacientes con el síndrome Lennox-Gastaut es incierto.
- Valproato puede ser el fármaco de primera línea (Basado en la NICE)
- Los fármacos antiepilépticos aprobados por la FDA como tratamiento adyuvante para el síndrome de Lennox_ Gastaut son: lamotrigina, topiramato, rufinamida, clobazam, felbamato
- Como alternativa quirúrgica incluyen: la estimulación del nervio vago, callostomia, estimulación núcleo talámico centromediano.

La dosificación de levetiracetam en adultos se encuentra en espera de revisión, para las convulsiones parciales recomienda:¹⁰

- Oral: inicialmente 500 mg dos veces al día.
- Si la respuesta es inadecuada la dosis puede aumentarse a 1 gramo diariamente a intervalos de 2 semanas.
- Según algunos informes, algunos clínicos inician la terapia con dosificaciones de 2 a 4 g diarios.
- Las dosis >3 g diarios pueden no estar asociados con un mayor beneficio terapéutico.
- No interrumpir bruscamente el tratamiento con levetiracetam; se retiran gradualmente reduciendo la dosis en 1 g diariamente a intervalos de 2 semanas.

⁸ Infantile Spasm. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁹ Lennox-Gastaut syndrome. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁰ Levetiracetam. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



La dosificación de levetiracetam en pacientes pediátricos es el siguiente:¹¹

- No se recomienda para niños <4 años de edad
- La dosis inicial es de 10-20 mg/kg/día en dos tomas
- La dosis de mantenimiento es de 40-60 mg/kg/día en dos tomas
- Comentario Dynamed: según la información de prescripción de la referencia no recomienda levetiracetam en niños <16 años de edad.

Levetiracetam (epilepsia)

Convulsiones focales refractarias:

- Levetiracetam como tratamiento complementario reduce la frecuencia de convulsiones en pacientes con epilepsia focal resistente a los medicamentos. (Evidencia de nivel 1-probablemente confiable).
- Levetiracetam como terapia adyuvante reduce la frecuencia de las crisis de inicio parcial en niños. (Evidencia de nivel 1-probablemente confiable).
- Los fármacos antiepilépticos (que incluye levetiracetam) se asocia con la reducción moderada de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Diversos fármacos antiepilépticos (que incluye levetiracetam) parecen reducir la frecuencia de la crisis como terapia adyuvante para las crisis de inicio parcial (Evidencia de nivel 2-nivel medio).

Convulsiones generalizadas:

- Levetiracetam como terapia adyuvante reduce la frecuencia de las convulsiones tónico clónico generalizado en pacientes con epilepsia generalizadas idiopáticas. (Evidencia de nivel 1-probablemente confiable).
- Levetiracetam como tratamiento adyuvante puede reducir la frecuencia de las crisis mioclónicas. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Lamotrigina y levetiracetam parecen tener una eficacia similar para el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia de nuevo diagnóstico. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Levetiracetam podría reducir o controlar las convulsiones en la epilepsia de ausencia infantil. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Levetiracetam informó disminuir las convulsiones en 11 de 21 niños y adolescentes con crisis de ausencia típicas (Evidencia de nivel 3-no existe evidencia directa).

Topiramato (epilepsia)

Convulsiones focales:

- Topiramato como tratamiento adicional puede reducir la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia parcial resistente a medicamentos. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Topiramato como adyuvante no es efectivo para convulsiones en bebés de 1-24 meses de edad con crisis parciales refractarias. (Evidencia de nivel 1-probablemente confiable).
- Los medicamentos antiepilépticos (que incluye topiramato) se asocian con la reducción moderada de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).

¹¹ Levetiracetam. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>



- Diversos fármacos antiepilépticos (que incluye topiramato) parecen reducir la frecuencia de las crisis como terapia adyuvante para las crisis de inicio parcial. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).
- Lamotrigina podría ser más eficaz que otros fármacos (carbamazepina, gabapentina, topiramato, y posiblemente oxcarbazepina) para controlar las convulsiones en la epilepsia parcial. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).

Convulsiones generalizadas:

- Valproato parece mejor tolerado que topiramato y más eficaz que lamotrigina para la epilepsia generalizada e inclasificable. (Evidencia de nivel 2-nivel medio).

UPTODATE¹²

- La epilepsia es tratada inicialmente con fármacos anticonvulsivos en monoterapia.
- La decisión si debe o no iniciar la terapia con medicamentos anticonvulsivos en el momento de la primera crisis no provocada en un adulto debe ser individualizada basada en evaluación del riesgo de convulsiones recurrentes, los efectos secundarios de los fármacos anticonvulsivos y las preferencias del paciente.
- Recomienda iniciar el tratamiento con fármacos anticonvulsivos en individuos que han tenido dos o más convulsiones, estos pacientes tienen un alto riesgo de nuevas crisis no provocadas.
- La selección del fármaco anticonvulsivo considera el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico y los efectos secundarios potenciales, así como el uso de otros medicamentos prescritos y las comorbilidades. El género, edad del paciente, el costo y la disponibilidad de los medicamentos también pueden ser factores relevantes.
- En la elección de un fármaco anticonvulsivo para un paciente con epilepsia de nueva aparición, es importante diferenciar entre un focal frente a un síndrome de epilepsia generalizada. Los anticonvulsivos se clasifican como agentes de amplio o estrecho espectro. Mientras que los agentes de amplio espectro tratan tanto epilepsias focales y síndromes generalizados. Los agentes de espectro estrecho tratan a uno u otro.
- La mayoría de los agentes de espectro estrecho son eficaces relacionadas con las epilepsias localizadas o focales. Como ejemplo la gabapentina (un agente de espectro estrecho) puede funcionar bien para un paciente con epilepsia del lóbulo temporal (Epilepsia focal), pero es poco probable que sea eficaz en la epilepsia mioclónica juvenil (epilepsia generalizada). La etosuximida es otro agente de espectro estrecho utilizado para la crisis de ausencia (epilepsia generalizada), que es generalmente ineficaz para las convulsiones focales. Si el médico no está seguro de si el síndrome de epilepsia es focal o generalizada, un agente de amplio espectro suele ser el elegido.
- Identificar el síndrome de epilepsia correcto es crítica para la selección de un tratamiento óptimo. Por ejemplo, se ha notificado que algunos de los agentes de espectro estrecho pueden empeorar ciertos ataques que se producen en los síndromes de epilepsia generalizada primaria. Se ha reportado que oxcarbazepina, carbamazepina, fenitoína, vigabatrina y gabapentina pueden empeorar ciertos tipos de convulsiones en los síndromes epilépticos generalizados.
- Espectros terapéuticos de los fármacos anticonvulsivos:

¹² S Karceski. Initial treatment of epilepsy in adults. UpToDate®. [Internet]. Actualizado Noviembre 2016. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Amplio espectro:
Fármacos utilizados para tratar una amplia gama de tipos de crisis (tanto focal y generalizada)
<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam • Clobazam • Felbamato • Lamotrigina • Levetiracetam • Perampanel • Rufinamida • Topiramato • Valproato • Zonisamida

Espectro estrecho (focal):
Fármacos utilizados principalmente para las convulsiones focales de inicio (incluyendo focal evolución de las crisis convulsivas bilaterales)
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Eslicarbazepina • Ezogabina • Gabapentina • Lacosamida • Oxcarbazepina • Fenobarbital • Fenitoína • Pregabalina • Tiagabina • Vigabatrina

espectro estrecho (ausencia):
Sólo crisis de ausencia (un tipo de convulsión generalizada)
<ul style="list-style-type: none"> • etosuximida

- Sobre la eficacia comparativa señala que ningún fármaco anticonvulsivo como tratamiento único, es más eficaz o mejor tolerado. Los ensayos aleatorizados que evalúan la eficacia y tolerabilidad, proporcionan evidencia menos sesgada de la eficacia. Sin embargo, estos típicamente comparan el tratamiento activo contra una dosis subterapéutica del mismo medicamento y/o con placebo, en lugar de usar una dosis efectiva de otro fármaco anticonvulsivo. Otro de las limitaciones de la mayoría de las ensayos aleatorizados en epilepsia, es que estos ensayos usualmente se realizan con nuevos anticonvulsivos como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento. Tales pacientes pueden no ser representativos de la población clínica general.
- Indican también que ha habido un número limitado de ensayos aleatorizados que compararon varios fármacos anticonvulsivos de cabeza a cabeza como monoterapia inicial en adultos, todos los cuales han demostrado una eficacia similar entre los fármacos. A pesar de que estos ensayos no han mostrado diferencias significativas entre los fármacos anticonvulsivos, la calidad de los datos sigue siendo limitada por el hecho de que eran por lo general de corta duración (24 o 48 semanas). Tales estudios pueden comparar la incidencia de efectos secundarios a corto plazo entre los fármacos, pero tienen un poder limitado para evaluar la eficacia relativa

El tratamiento para el síndrome de West (espasmos infantiles)¹³:

- Se aconseja el tratamiento con ACTH (hormona adrenocorticotropa) como tratamiento inicial en la mayoría de los niños con síndrome espasmos infantiles.
- La vigabatrina es una terapia alternativa de primera línea para el síndrome de espasmos infantiles.
- Las terapias alternativas utilizadas en niños que no responden a la ACTH incluyen:
- Prednisona
- Vigabatrina
- Dieta cetogénica

¹³ D Glaze. Management and prognosis of infantile spasm. UpToDate®. [Internet]. Actualizado Noviembre 2016. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- No hay pruebas suficientes para recomendar cualquier otro tratamiento para el síndrome de espasmos infantiles, incluyendo ácido valproico, nitrazepam, piridoxina, zonisamida, topiramato entre otros.
- Si se producen recaídas inantiles después de concluir la terapia, se debe indicar un segundo curso (de cuatro a seis semanas) del agente que fue eficaz en la obtención de control.

Tratamiento para el síndrome de Lennox-gastaut ¹⁴:

El tratamiento para el síndrome de Lennox-gastaut es incierto y puede depender en parte de la etiología subyacente. Las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados han llegado a la conclusión de que ningún medicamento ha demostrado ser eficaz, aunque el ácido valproico, lamotrigina, topiramato, rufinamida, felbamato y clobazam pueden ser útiles. Por el contrario carbamazepina puede precipitar ataques de gota en algunos niños.

BEST PRACTICE¹⁵

- Para todos los tipos de epilepsia, la terapia médica con un fármaco anticonvulsivo representa la intervención de primera línea, existe diferentes medicamentos como opción y aunque algunas pueden ser más apropiadas dependiendo del síndrome de epilepsia, hay poca evidencia que indique una eficacia superior de un anticonvulsivo sobre otro. Con una administración apropiada de la medicación como monoterapia, hay una alta probabilidad de que el paciente se encuentre libre de convulsiones, independiente del síndrome de epilepsia o del fármaco específico elegido. Los pacientes después de una convulsión generalizada tónico clónica secundario son controlados aproximadamente del 50% a 60% del tiempo, mientras que los pacientes después de una convulsión generalizada tónico clónica primaria pueden esperar tasas de 60% o superior. La monoterapia limita los riesgos de efectos secundarios, reacciones idiosincráticas e interacciones farmacológicas.
- En el caso de un síndrome de epilepsia no confirmado, se puede justificar el uso de un anticonvulsivo de amplio espectro: por ejemplo: ácido valproico, lamotrigina, topiramato, zonisamida y levetiracetam. En los casos en el que se sospeche de convulsiones generalizadas tónico-clónicas, hay una serie de opciones para la terapia de primera línea donde la eficacia es comparable entre los medicamentos: lamotrigina, topiramato, oxcarbamazepina, carbamazepina, levetiracetam, ácido valproico, fenitoina, gabapentina.
- La carbamazepina es una opción razonable, pero esto debe evitarse cuando se diagnostica epilepsia idiopática generalizada. De los anticonvulsivos disponibles lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina y la gabapentina han demostrado eficacia como monoterapia en convulsiones de nueva aparición. Lamotrigina, topiramato y oxcarbazepina tienen alguna evidencia de eficacia para las convulsiones tónico-clónica generalizadas. Levetiracetam también demostró ser eficaz para convulsiones tónico-clónica generalizadas indistinguibles como monoterapia.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

¹⁴ A Wilfong. Management and prognosis of infantile spasm. UpToDate®. [Internet]. Actualizado septiembre 2016. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁵ V Rao. J Hixson. Generalised seizures. BestPractice [Internet]. Actualizado Noviembre, 2016. [Consultado Enero 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



REINO UNIDO (2012)¹⁶

La Guía de Práctica Clínica de la NICE “Epilepsias: diagnóstico y tratamiento” señala:

- La terapia con fármacos antiepilépticos sólo debe iniciarse una vez confirmado el diagnóstico de epilepsia, salvo en circunstancias excepcionales que requieran el acuerdo entre el prescriptor, especialista y el niño, joven o adulto y su familia y/o cuidadores según corresponda.
- Cuando sea posible ofrecer un fármaco antiepiléptico en base al síndrome de la epilepsia que se presenta. Si el síndrome de la epilepsia no está claro, la decisión se basa en el tipo de crisis que se presenta.
- Usar lamotrigina o valproato sódico como tratamiento farmacológico de primera línea de la epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas en niños, jóvenes y adultos. Si se sospecha de ataques mioclónicos, o se sospecha que tienen epilepsia mioclonica juvenil, primero usar valproato sódico a menos que este contraindicado. Considerar el uso de carbamazepina y oxcarbamazepina, pero ser conscientes del riesgo de exacerbar las convulsiones mioclonicas o de ausencia.
- Utilizar clobazam, lamotrigina, levetiracetam, valproato de sodio o topiramato como tratamiento complementario en niños, jóvenes y adultos con convulsiones tónico clónicas generalizadas, si los tratamientos de primera línea son ineficaces no son tolerados. Tener en cuenta los riesgos teratogénicos y de desarrollo ocasionados por el valproato sódico.
- Opciones de fármacos antiepilépticos para las convulsiones tónico clónico generalizadas:

Seizure type	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Generalised tonic-clonic	Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine ² Sodium valproate	Clobazam ³ Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate		(If there are absence or myoclonic seizures, or if JME suspected) Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

¹⁶ NICE National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsias: diagnosis and management. Clinical Guideline. Enero 2012



ESCOCIA (2015)¹⁷

La Guía de Práctica Clínica SIGN diagnóstico y manejo de la epilepsia en adultos señala:

Medicamentos antiepilépticos en monoterapia:

- En los pacientes con crisis de inicio focal, lamotrigina es un fármaco de elección. Cuando lamotrigina es poco tolerada, carbamazepina y levetiracetam pueden ser alternativas razonables.
- En la epilepsia genética generalizada o epilepsia no clasificada, valproato de sodio es el fármaco antiepiléptico más eficaz.
- Cuando valproato de sodio es mal tolerado o contraindicado, lamotrigina y topiramato son alternativas adecuadas.
- En mujeres en edad fértil, levetiracetam o lamotrigina pueden ser una alternativa razonable.

Manejo de la epilepsia drogo-resistente:

- El hecho de no responder a los fármacos antiepilépticos apropiados debe conducir a una revisión del diagnóstico de epilepsia y adherencia a la medicación.
- La terapia combinada debe ser considerada cuando el tratamiento con dos fármacos antiepilépticos de primera línea ha fallado o cuando se produce un control mejorado durante el proceso de sustitución.
- Carbamazepina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramato, valproato sódico y zonisamida pueden utilizarse en el tratamiento complementario de la epilepsia focal.
- Lamotrigina, levetiracetam, etosuximida, valproato sódico y topiramato pueden ser utilizados en el tratamiento complementario de la epilepsia generalizada.
- La elección de los fármacos en combinación debe coincidir con el tipo o tipos de convulsiones del paciente, y en la medida de lo posible debe limitarse a dos o como máximo tres fármacos antiepilépticos.

AUSTRALIA (2016)¹⁸

La Guía de Práctica Clínica. Lactantes y niños: manejo agudo de convulsiones, señala:

En la elección de fármacos antiepilépticos, se elige el resultado deseado de la interrupción más rápida de crisis agudas con la menor incidencia posible de efectos secundarios a un coste mínimo. Los requisitos de estos medicamentos incluyen la facilidad de administración y la aparición rápida en el líquido céfalo raquídeo. El tratamiento temprano es esencial, ya que una vez que las convulsiones se establecen por más de 15 minutos, se vuelven más difíciles de tratar. El fármaco antiepiléptico de segunda línea, para las convulsiones refractarias, debe ser compatible con este fármaco antiepiléptico de primera línea, idealmente debería funcionar sinérgicamente sin contribuir a los efectos secundarios y ser más eficaz para prevenir las convulsiones en curso. Fenitoína y fenobarbitona siguen siendo la piedra angular de la terapia de segunda línea. La experiencia con levetiracetam como fármaco de segunda línea para las convulsiones continuadas es limitada pero alentadora.

¹⁷ SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Healthcare Improvement Scotland. SIGN 143 Diagnosis and management of epilepsy in adults. Mayo 2015.

¹⁸ NSW Government Infants and Children: acute Management of Seizures. Australia Febreo 2016.



DINAMARCA (2016)¹⁹

En la Guía Clínica rápida para la evaluación y tratamiento de la epilepsia en niños y adolescentes, publicado por la Autoridad de Salud de Dinamarca señala:

En el caso de contraindicaciones para usar valproato y las dificultades que se presenta con el uso de la fosfenitoína intravenosa, es una buena práctica considerar el uso de levetiracetam intravenoso para el tratamiento del estado epiléptico refractario a benzodiacepina.

c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (NACIONALES)

MINSA (2006)²⁰

El Ministerio de Salud en su Guía de Práctica Clínica de Epilepsia (no cuenta con niveles de evidencia y grados de recomendación) señalan:

- El tratamiento farmacológico está indicado después que el paciente ha presentado dos o más crisis epilépticas no provocadas. En algunos casos se indica luego de crisis única, pero sólo si es muy alta la posibilidad de recurrencia o cuando ésta pueda tener riesgo para la persona
- Los fármacos antiepilépticos pueden disminuir o suprimir las crisis epilépticas, pero no modifican la problemática psicosocial, laboral o secundaria a daño neurológico preexistente.
- Aproximadamente el 50% de las epilepsias se controlan con el primer fármaco ensayado, un 25% es controlado con el segundo medicamento en monoterapia o por asociación de medicamentos. El tratamiento con antiepilépticos tendrá una duración de 2 a 3 años sin crisis y deberá ser suspendido en un período de 6 meses. En pacientes con EEG alterado, con patología orgánica cerebral y en Epilepsia Mioclónica Juvenil, el tratamiento deberá ser más prolongado. Los pacientes dados de alta deben continuar en control hasta 2 años después de la suspensión de los antiepilépticos.
- El tratamiento debe iniciarse en monoterapia según tipo de crisis y/o según tipo de epilepsia o síndrome epiléptico.
- Criterios de referencia y contrarreferencia:

NIVEL I

El paciente que acude a un puesto o centro de salud con la presencia de una crisis convulsiva mayormente tónico clónica generalizada, aplicando medidas generales tales como:

- Manejo de la vía aérea
- Posición de la cabeza (entre 15 a 30 grados)
- Oxigenoterapia para una saturación $\geq 95\%$
- Empleo de Benzodiazepina
- Manejo de temperatura
- Manejo de fluidos
- Referencia a un hospital de nivel II

NIVEL II

Es un establecimiento de salud donde se cuenta con un médico especialista en emergencia y con unidad de cuidados intensivos. En este nivel los pacientes serán estabilizados con medidas terapéuticas destinadas al cese del cuadro convulsivo, y

¹⁹ Danish Health Authority. National clinical guideline for the assessment and treatment of epilepsy in children and adolescents. Quick guide. April 2016

²⁰ Ministerio de Salud. MINSA. Guía de Práctica Clínica de Epilepsia. RM N°692-2006/MINSA. Primera Edición Impresa 2015.



sometidos a exámenes auxiliares, tales como: TAC cerebral y EEG, destinados a determinar la presencia de lesión estructural cerebral. Los pacientes que cursen con mala evolución clínica y requieran monitoreo o precisar el diagnóstico, así como recibir tratamiento especializado serán referidos a un nivel III.

NIVEL III

Los pacientes serán evaluados clínicamente debiendo también ser sometidos a estudios de imágenes y de laboratorio para el diagnóstico diferencial. Así mismo, el tratamiento sintomático específico deberá realizarse en este nivel. Si es necesario este paciente será hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos neurológicos y neuroquirúrgicos para el tratamiento especializado.

La contrarreferencia de pacientes se hará del hospital de mayor complejidad a su lugar de origen con las indicaciones respectivas de tratamiento, así como cambios en el estilo de vida e indicar fechas de controles posteriores.

- Fármacos antiepilépticos de primera línea y sus indicaciones:

VALPROATO DE SODIO	CARBAMAZEPINA	FENITOINA SÓDICA	FENOBARBITAL	ETHOSUXIMADA	PRIMIDONA	DIAZEPAN
Crisis tónico clónica generalizada	Crisis parcial simple compleja con o sin generalización secundaria	Crisis tónico clónica generalizada	Crisis tónico clónica generalizada	Crisis de ausencia	Crisis parcial	Crisis focal o generalizada que se presenta en forma aguda
Epilepsia ausencia	Crisis tónico clónica generalizada	Crisis parcial simple o compleja con o sin generalización secundaria	Crisis parcial con o sin generalización secundaria	Status de ausencia	Crisis tónico clónicas generalizadas	
Epilepsia mioclónica juvenil			Crisis neonatales	Síndrome de espiga o continua durante el sueño lento		

Tipos de crisis	1ª Elección	2ª Elección	Otros	No Indicado
Epilepsias Generalizadas Idiopáticas	Ácido Valproico	Lamotrigina	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Gabapentina Vigabatrina
Epilepsias Parciales (Incluyendo Secundariamente Generalizada)	Carbamazepina	Acido Valproico Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina Tiagabina	Clobazam Fenitoína Fenobarbital Primidona	
Epilepsias Mioclónicas	Ácido Valproico	Clonacepán	Clobazam Primidona Fenobarbital	Vigabatrina Gabapentina Carbamazepina
Ausencias	Etosuximida Ácido Valproico	Clonacepán	Lamotrigina	

- Fármacos de elección según tipo de epilepsia:



- Antiepilépticos nuevos (Segunda Generación)

	GABAPENTINA	LAMOTRIGINA	OXCARBAMAZEPINA	TOPIRAMATO	VIGABATRINA
INDICACIÓN	Aditiva o en monoterapia en crisis de epilepsia parcial y secundariamente generalizada	Aditiva o en monoterapia en epilepsias generalizadas y parciales. También en síndrome de Lennox-Gastaut	Aditiva o monoterapia en crisis epilépticas parciales y secundariamente generalizadas. En crisis generalizadas tónico clónicas	Aditivo en crisis parciales y secundariamente generalizadas. También en síndrome de Lennox-Gastaut y en crisis parcialmente generalizadas	Aditiva en crisis parciales y secundariamente generalizadas. También en espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut

d. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

COLOMBIA (2013)²¹

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) desarrollo una evaluación de tecnología sanitaria sobre la efectividad y seguridad de oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam como terapia adjunta para el tratamiento de segunda línea en pacientes con epilepsia refractaria. Esta evaluación indica:

En el caso de Epilepsia focal refractaria los resultados de efectividad se obtuvieron de un meta análisis (Costa y cols) que incluyó tanto comparaciones directas, indirectas y mixtas. Se encontró en comparaciones directas que el topiramato fue superior a la lamotrigina en el desenlace de tasa de respondedores 50% o más en reducción en frecuencia de crisis; no se encontraron diferencias significativas en la comparación de lamotrigina versus levetiracetam. Estos resultados se obtuvieron de comparaciones directas con una calidad global de la evidencia moderada evaluada a través de la herramienta AMSTAR y una calidad de la evidencia para el desenlace evaluada a través de la herramienta GRADE moderada.

Este mismo meta análisis comparó lacosamida, lamotrigina y oxcarbazepina, cada uno de ellos contra el resto de anticonvulsivantes, a través de comparaciones indirectas. La única comparación que reporto diferencias estadísticamente significativas fue lacosamida versus el resto de anticonvulsivantes. Esta evidencia se obtiene con una calidad global de la revisión sistemática moderada y con una calidad alta de las comparaciones indirectas evaluadas a través de la herramienta ISPOR; a pesar de ello estos resultados deben interpretarse con precaución dado su carácter indirecto.

Al evaluar abandono de terapia a través de comparaciones directas entre lamotrigina versus topiramato y lamotrigina versus levetiracetam no se evidencian diferencias. Para este mismo desenlace a través de comparaciones indirectas de oxcarbamazepina, lacosamida, topiramato y levetiracetam versus todos los otros anticonvulsivantes, se evidencian diferencias estadísticamente significativas a favor de levetiracetam versus los otros anticonvulsivantes, y oxcarbamazepina y topiramato a favor de los otros anticonvulsivantes.

En Epilepsia Generalizada no se encontró evidencia disponible directa e indirecta que compare oxcarbamazepina, levetiracetam, lacosadida, topiramato versus lamotrigina,

²¹ Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. IETS. Efectividad y seguridad de oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam como terapia adjunta para el tratamiento de segunda línea en pacientes con epilepsia refractaria. 2013



solamente se identificó una revisión sistemática que comparó lamotrigina y leviteracetam versus placebo (Maguire 2012). Esta revisión demostró superioridad en el desenlace reducción de por lo menos un 50% en el número de crisis, de lamotrigina y leviteracetam comparado con placebo, estos resultados se obtuvieron con una calidad global de la evidencia moderada evaluada a través de la herramienta AMSTAR. En este tipo de epilepsia, al analizar los desenlaces relacionados con eventos adversos no es posible concluir dado que no se reporta la evaluación de significancia estadística.

CANADA (2011)²²

La Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) realizaron una evaluación rápida del tratamiento con levetiracetam en pacientes con epilepsia sobre el costo efectividad y seguridad. De esta evaluación los autores concluyen:

Existen un número limitado de estudios que comparan directamente levetiracetam con otros agentes antiepilépticos, y la evidencia disponible puede ser insuficiente para informar una estrategia de prescripción. En los adultos, levetiracetam mostró tasas de convulsiones similares en comparación con la liberación controlada de carbamazepina y lamotrigina en dos ensayos controlados aleatorizados. El costo efectividad de levetiracetam no es clara.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/METANALISIS

MAGUIRE (2012)²³

Maguire M Marson A Ramaratnam S. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de responder las siguientes preguntas clínicas:

- ¿Cuáles son los efectos de la monoterapia en la epilepsia generalizada (tipo clónico tónico) recientemente diagnosticada?
- ¿Cuáles son los efectos del tratamiento adicional en personas con epilepsia generalizada resistente a fármacos?
- ¿Cuáles son los efectos de la cirugía en personas con epilepsia generalizada resistente a fármacos?

Los investigadores realizaron búsqueda de información en las bases de datos: Medline, Embase, The Cochrane Library, entre otras hasta agosto del 2011.

De los resultados de la revisión los investigadores señalan que no se encontraron evidencias confiables sobre la cual basar la elección entre los fármacos antiepilépticos. No se sabe si un fármaco antiepiléptico tiene más probabilidades de reducir las convulsiones en comparación con los otros.

Sobre levetiracetam y topiramato los investigadores señalan que no se encontró información directa de ensayos clínicos aleatorizados, en el que levetiracetam y topiramato usado en monoterapia en personas con epilepsia generalizada es mejor que ningún tratamiento activo. Sin embargo hay consenso en que levetiracetam y topiramato reducen las tasas de convulsiones.

Sobre la adición de medicamentos antiepilépticos de segunda línea en epilepsia generalizada, los investigadores señalan que se encontraron dos ensayos clínicos

²² Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Radip Response Report. LEvetiracetam Treatment in patients with epilepsy: clinical and cost-effectiveness and safety. Abril 2011

²³ Maguire M Marson A Ramaratnam S. Epilepsy (generalised). Clinical Evidence 2012;02:1201



aleatorizados que comparaban la adición de levetiracetam frente a la adición de placebo en pacientes que no habían respondido al tratamiento farmacológico habitual.

- El primer ensayo clínico aleatorizado (164 personas, con una media de 29 años de edad, 44% de varones, con al menos 3 convulsiones tónicas clónicas generalizadas), comparó la adición de levetiracetam frente a la adición de placebo al tratamiento habitual (1 o 2 fármacos antiepilépticos) que incluían valproato (86 pacientes), lamotrigina (45 pacientes), carbamazepina (31 pacientes), topiramato (19 pacientes), fenitoina (17 pacientes). En este estudio se encontró que la adición de levetiracetam (1000-3000 mg/día en adultos, 20-60 mg/kg/día en niños) redujo significativamente la frecuencia de crisis comparada con placebo a las 24 semanas (reducción porcentual media en convulsiones tónico clónicas/semana, 57% con levetiracetam versus 28% con placebo, IC 95%: 9-48, $p=0,004$). En el ensayo clínico también se encontró que levetiracetam aumentó la proporción de respondedores (definida por lo menos como una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones por semana) comparado con placebo a las 24 semanas (para convulsiones tónico clónicas generalizadas: 72% con levetiracetam versus 45% con placebo; $p < 0,001$; para todas las convulsiones: 60% con levetiracetam y 30% con placebo; $p > 0,001$).
- El segundo ensayo clínico (122 pacientes, edad entre 12-65 años, 36% varones, con al menos 8 días de convulsiones mioclónicas), se comparó levetiracetam 3000 mg diarios versus placebo durante 16 semanas. El ensayo clínico encontró que la adición de levetiracetam a la atención habitual aumentó significativamente la proporción de 50% de los respondedores en comparación con la adición de placebo a la atención habitual (proporción de personas con al menos un 50% de reducción con respecto al valor basal en el número de días/semana de convulsión mioclónica 35/60 (58%) con levetiracetam versus 14/60 (23%) con placebo; OR 4.77, IC95%: 2.12-10.77, $p < 0,001$). En el ensayo clínico también se encontró que levetiracetam aumentó la proporción de personas sin convulsiones en comparación con placebo (8/60 (13%) con levetiracetam versus 0/60 (0%) con placebo, $p=0,006$).

COSTA (2011)²⁴

J Costa et al. Realizaron una revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de evaluar cómo se comparan los nuevos fármacos antiepilépticos en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria parcial. Los estudios se identificaron a través de una búsqueda electrónica hasta octubre del 2009. Se seleccionaron para el análisis 70 ensayos clínicos aleatorizados: 63 ensayos compararon un nuevo fármaco antiepiléptico con placebo como tratamiento complementario (12 902 pacientes) y 8 fueron ensayos cabeza a cabeza (1 370 pacientes), 7 de los cuales compararon lamotrigina con otros nuevos fármacos antiepilépticos. El análisis demuestran la efectividad comparativa directa de lamotrigina versus topiramato a favor de topiramato (OR: 0.51 IC 95% 0.29 – 0.91) en el desenlace de tasa de respondedores de 50% o más en reducción en frecuencia de crisis. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en comparación directa entre lamotrigina versus levetiracetam para el mismo desenlace. En comparaciones indirectas y mixtas los resultados se mantuvieron.

En el caso de las intervenciones que no contaron con comparaciones cabeza-cabeza, se obtuvieron estimaciones indirectas para Oxcarbazepina versus todos los anticonvulsivantes, lacosamida versus todos los anticonvulsivantes y lamotrigina versus todos los anticonvulsivantes para el desenlace de tasa de respondedores de 50% o más en reducción en frecuencia de crisis. La única comparación que mostró diferencias significativamente estadísticas fue la de lacosamida versus todos los anticonvulsivantes (OR 0.66 IC 95% 0.48-0.92) a favor de todos los anticonvulsivantes. Las otras

²⁴ Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1280-91.



comparaciones no demostraron diferencias, oxcarbazepina versus todos los anticonvulsivantes (OR 1.11 IC 95% 0.59-2.06) y lamotrigina versus todos los anticonvulsivantes (OR 0.75 IC 95% 0.52-1.09).

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

No se encontró estudios que compararon levetiracetam y topiramato contra valproato sódico y lamotrigina, para el tratamiento de la epilepsia generalizada y el tratamiento de la epilepsia refractaria o resistente a fármacos.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

EGUNSOLA (2016)²⁵

O Egunsola, I Choonara y H Sammons realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la evidencia disponible, a partir de estudios, sobre la seguridad de levetiracetam en niños. En el estudio se incluyeron 67 artículos con 3 174 pacientes pediátricos:

Summary of included studies.

Study type	Number of studies	Number of AEs (%)	Number of patients (%)
RCTs	6	415	306 (10%)
Prospective cohort studies	20	897	1311 (41%)
Pharmacokinetic studies	4	32	73 (2%)
Retrospective cohort studies	21	546	1461 (46%)
Case reports	16	23	23 (1%)
Total	67	1913	3174

Los eventos adversos con levetiracetam que provocaron la interrupción del tratamiento en estudios prospectivos y retrospectivos fueron:

- Comportamiento anormal	22
- Somnolencia	7
- Convulsión agravada	6
- Agresión	6
- Irritabilidad	5
- Erupción cutánea	5
- Mareos	3
- Insomnio	3
- Fatiga	2
- Distrofia muscular	2
- Dolor abdominal	1
- Reflejo anormal	1
- Diplopía	1
- Dolor de cabeza	1
- Pérdida de apetito	1

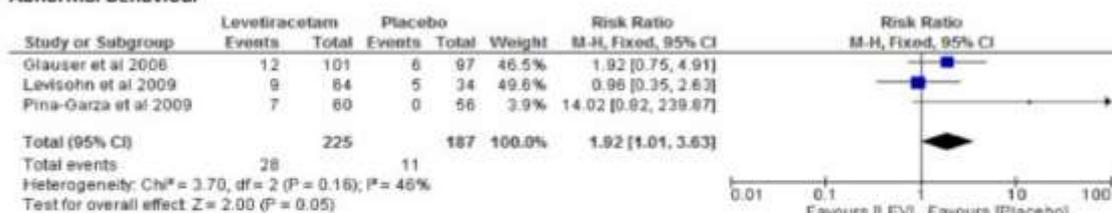
²⁵ O Egunsola, I Choonara y H Sammons. Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0149686 March 1, 2016



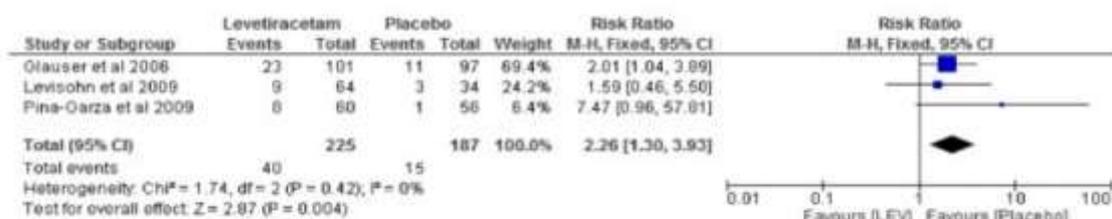
- Neutropenia	1
- Sangrado rectal	1
- Problema de habla	1
Total	69

Los problemas de conducta y somnolencia fueron los eventos adversos más frecuentes a levetiracetam y fueron la causa más común de interrupción del tratamiento. Los niños con politerapia tuvieron mayor riesgo de eventos adversos que los que recibieron monoterapia. Los autores también indican que actualmente no hay pruebas suficientes sobre la seguridad de levetiracetam en los recién nacidos; por lo tanto para este grupo de edad se requieren más estudios.

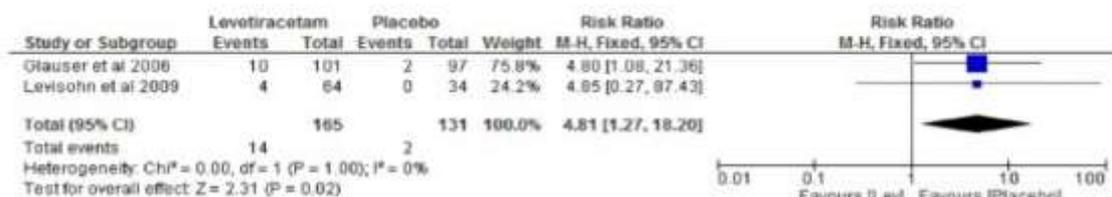
Abnormal Behaviour



Somnolence



Anxiety



b. SUMARIOS

DYNAMED (levetiracetam)

Efectos del Sistema Nervioso

Los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos se clasifican en tres categorías: somnolencia y fatiga, dificultades de coordinación, cambios de comportamiento.

La somnolencia, astenia y las dificultades de coordinación ocurren con mayor frecuencia dentro de las 4 semanas de tratamiento.

Se han reportado rara vez manifestaciones psicóticas y alucinaciones.

Presencia de posibles síntomas conductuales (por ejemplo, agitación, hostilidad, ansiedad, apatía, labilidad emocional, despersonalización, depresión, agresión, ira, irritabilidad).

Descontinuación de Levetiracetam

La interrupción abrupta puede resultar en una mayor frecuencia de ataques o estado epiléptico.

Efectos Hematológicos:

Se observaron disminución en el recuento promedio total de eritrocitos, hemoglobina media y hematocrito medio.



En algunos casos es posible que se puede presentar leucopenia, neutropenia, pancitopenia con mielosupresión y trombocitopenia.

- Efectos hepáticos:

No hay cambios significativos en los resultados de las pruebas de función hepática en los estudios controlados.

DYNAMED (topiramato)

- Acidosis metabólica

Se reportó acidosis metabólica con posible hiperventilación, síntomas no específicos (por ejemplo, fatiga, anorexia), arritmias cardíacas, o estupor. Ocurre generalmente al inicio del tratamiento, pero puede ocurrir en cualquier momento.

Se pueden presentar secuelas graves potenciales (p. Ej., Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, osteomalacia y/o osteoporosis con mayor riesgo de fracturas) como resultado de una acidosis metabólica crónica no tratada.

Medir las concentraciones séricas de bicarbonato al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Si la acidosis metabólica se desarrolla y persiste, considerar la posibilidad de reducir la dosis o discontinuar la terapia (gradualmente disminuyendo la dosis). Si se continúa la terapia en pacientes con acidosis persistente, considerar el tratamiento alcalino.

- Efectos Cognitivos/Neuropsiquiátricos:

Confusión, desaceleración psicomotora, dificultad para concentrarse, dificultades con problemas de memoria, del habla o del lenguaje (por ejemplo, dificultad para encontrar palabras), trastornos psiquiátricos/conductuales (por ejemplo, depresión, problemas de humor), somnolencia y fatiga asociada con el uso en adultos.

Retraso psicomotor, dificultad con la concentración/atención, trastornos del habla/problemas relacionados con el habla y problemas de lenguaje asociados con el uso en niños de 2-16 años de edad; La incidencia de estos efectos es menor en los niños que en los adultos.

- Efectos oculares:

Se reportó miopía aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado. Los síntomas (por ejemplo, inicio agudo de disminución de la agudeza visual y / o dolor ocular) típicamente ocurren dentro de 1 mes de iniciar el tratamiento.

Si se detectan signos o síntomas oculares adversos, descontinúe inmediatamente el topiramato e instaurar las medidas apropiadas.

- Oligohidrosis e Hipertermia:

Posibles oligohidrosis e hipertermia, particularmente en pacientes pediátricos; Rara vez pueden requerir hospitalización.

Vigilar a los pacientes, en particular los pacientes pediátricos, por disminución de la sudoración y el aumento de la temperatura corporal, sobre todo en tiempo cálido o caliente. Garantizar la correcta hidratación antes y durante el ejercicio o la exposición a temperaturas cálidas.

Considere el riesgo de hipertermia cuando se usa concomitantemente con otros fármacos que predisponen a trastornos relacionados con el calor.

- Muertes repentinas, inexplicadas en la epilepsia:

Mayor incidencia de muertes repentinas e inexplicables de lo que se esperaría en una población sana (no epiléptica); Sin embargo, la incidencia está dentro del rango de estimaciones para pacientes con epilepsia o epilepsia refractaria.

c. VIGIACCES²⁶

En la base de VigiAccess de la OMS indica que hasta enero del 2017 las 10 reacciones adversas más notificadas por medicamento fueron:

Levetiracetam:

	WHO-ART terminology	TOTAL
1	Nervous system disorders	10493
2	Psychiatric disorders	6193
3	General disorders and administration site conditions	5565
4	Injury, poisoning and procedural complications	3427
5	Skin and subcutaneous tissue disorders	2739
6	Investigations	2434
7	Gastrointestinal disorders	2210
8	Blood and lymphatic system disorders	1225
9	Metabolism and nutrition disorders	1137
10	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1022

Topiramato:

	WHO-ART terminology	TOTAL
1	Nervous system disorders	7729
2	Psychiatric disorders	4848
3	General disorders and administration site conditions	4773
4	Injury, poisoning and procedural complications	3053
5	Investigations	2740
6	Gastrointestinal disorders	2331
7	Eye disorders	2275
8	Skin and subcutaneous tissue disorders	1954
9	Metabolism and nutrition disorders	1601
10	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1128

d. ADRREPORTS EU²⁷

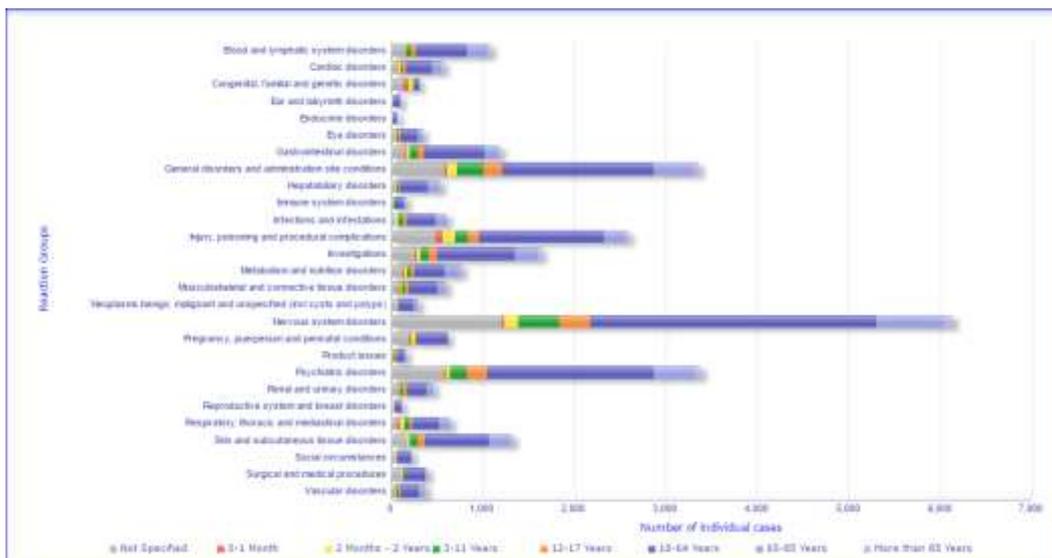
En la base de datos europea Adrreports de informes de presuntas reacciones adversas por medicamento se reportaron hasta diciembre del 2016 los siguientes grupos de reacciones adversas:

²⁶ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

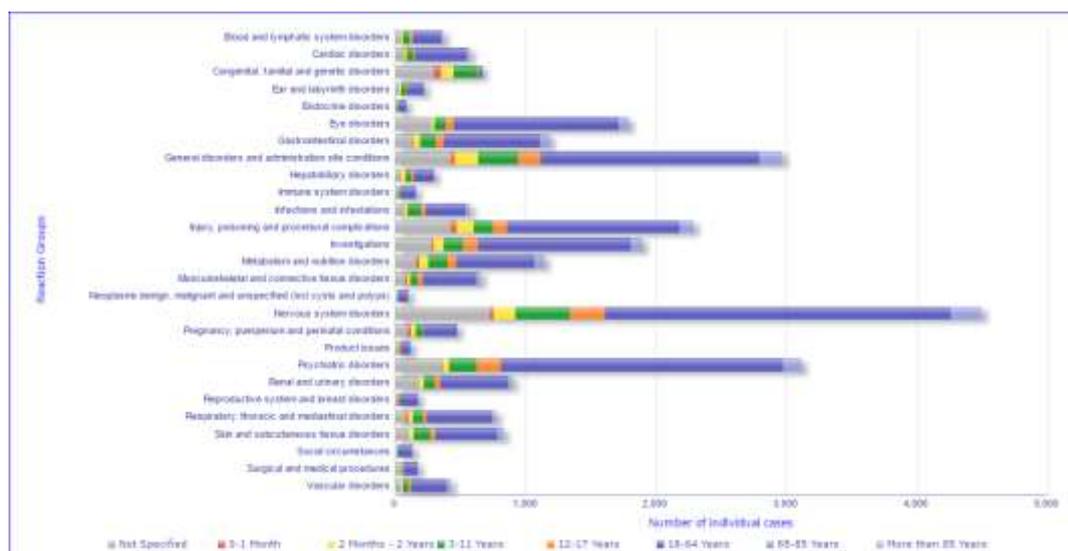
²⁷ European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reactions reports. Privigen® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



Levetiracetam:



Topiramato:



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

a. CONSUMOS

DIGEMID²⁸ en el análisis de 12 meses (diciembre 2015 a noviembre del 2016) se reportaron los siguientes consumos de medicamentos:

ESTABLECIMIENTO DE SALUD-IGSS	MEDICAMENTO	CONSUMO
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO - SAN BARTOLOME	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION 120 mL	2
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION 120 mL	1809
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO - SAN BARTOLOME	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION 300 mL	82
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION	6

²⁸ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-DIGEMID/MINSA. Disponibilidad de Productos Farmaceuticos por DISAS/DIRESAS/GERESAS (análisis a 12 meses)-Incluye Almacenes Especializados y Farmacias Institucionales. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=783&IdItem=85>



ESTABLECIMIENTO DE SALUD-IGSS	MEDICAMENTO	CONSUMO
	300 mL	
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION 300 mL	540
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA	LEVETIRACETAM 100 mg/mL SOLUCION 300 mL	76
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	LEVETIRACETAM 500 mg TABLETA	12607
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	LEVETIRACETAM 500 mg TABLETA	3990
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA	LEVETIRACETAM 500 mg TABLETA	411
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	LEVETIRACETAM 500 mg TABLETA	828
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	LEVETIRACETAM 1 g TABLETA	4125
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	TOPIRAMATO 100 mg TABLETA	28514
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL	TOPIRAMATO 100 mg TABLETA	156649
HOSPITAL DE EMERGENCIAS PEDIATRICAS	TOPIRAMATO 50 mg TABLETA	120
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO - SAN BARTOLOME	TOPIRAMATO 50 mg TABLETA	4319
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	TOPIRAMATO 50 mg TABLETA	26450
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	TOPIRAMATO 50 mg TABLETA	68767
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA	TOPIRAMATO 50 mg TABLETA	150
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	TOPIRAMATO 25 mg TABLETA	20

b. COSTOS

Medicamento	Dosis	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)	Coste/tratamiento anual (S/)
Levetiracetam 1000 mg tableta	2000 mg/día	3.15 ²⁹	189.00	2268.00
Levetiracetam 500 mg tableta	2000 mg/día	3.00 ³⁰	360.00	4320.00
Levetiracetam 100mg/ml solución oral 300 ml	2000 mg/día	228.00 ³¹	456.00	5472.00
Topiramato 50 mg tableta	200 mg/día	0.75 ³²	90.00	1080.00
Topiramato 100 mg tableta	200 mg/día	1.79 ³³	107.40	1288.80
Lamotrigina 50 mg tableta	200 mg/día	0.08 ³⁴	9.60	115.20

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TOPIRAMATO:

- Food and Drug Administration (FDA)³⁵ y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁶ topiramato tableta, se encuentra autorizada como monoterapia y terapia complementaria en epilepsia.

²⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). (monto adjudicado) ESSALUD AS-SM-8-2016-ESSALUD/RACAJ-1 01/07/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁰ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). (monto adjudicado) Instituto Nacional de Salud del Niño LP-SM-9-2016-INSN-1 28/09/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). (monto adjudicado) Instituto Nacional de Salud del Niño AMC-CLASICO-171-2015-INSN-1 13/11/2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). (monto adjudicado) Instituto Nacional de Salud del Niño AS-SM-8-2016-INSN-1 17/06/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). (monto adjudicado) Instituto Nacional de Salud del Niño LP-SM-9-2016-INSN-1 28/09/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁴ Observatorio de precios. Hospital HERMILIO VALDIZAN

³⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. TOPAMAX® (Topiramate) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



LEVETIRACETAM:

- European Medicines Agency (EMA)³⁷ y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁸ levetiracetam se encuentra indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.
Como terapia concomitante:
 - En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
 - En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
 - En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.
- Food and Drug Administration (FDA)³⁹ Indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis con convulsiones parciales en adultos con epilepsia

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos⁴⁰ y en la 5° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para niños⁴¹, no se encuentra incluidos los medicamentos topiramato y levetiracetam

c. PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁴² no se encuentran incluidos los medicamentos topiramato y levetiracetam

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Levetiracetam 1000mg tableta, Levetiracetam 500mg tableta, Levetiracetam 100mg/mL líquido oral y Topiramato 50mg tableta para el tratamiento de la epilepsia generalizada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME, debido a que se encuentra con otras alternativas de manejo de primera línea en el PNUME vigente.

Respecto a los medicamentos Levetiracetam 1000mg tableta, Levetiracetam 500mg tableta y Levetiracetam 100mg/mL líquido oral para el tratamiento de la epilepsia refractaria, el Equipo Técnico acuerda incluirlos a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME.

³⁶ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁷ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta el Enero 2017 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

³⁸ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: www.aemps.gob.es

³⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. KEPPRA® (Levetiracetam) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴⁰ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

⁴¹ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 5th. April 2015.

⁴² 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



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

“AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIUDADANO”

Asimismo, respecto al medicamento Topiramato 50mg tableta, para el tratamiento de la epilepsia refractaria, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME debido a que se cuenta con otras alternativas en el PNUME.