



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Oxcarbazepina 300mg y 600mg tableta
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Salud de Niño – Breña
Indicación específica:	Tratamiento de epilepsias focales en monoterapia Tratamiento para epilepsias refractarias focales o como adyuvante a otro fármaco
Número de casos anuales:	1500 casos
Motivo de la solicitud	<p><u>Criterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional: Oxcarbamazepina de 300mg tiene mayor eficacia y mayor seguridad muy superior a los medicamentos del Petitorio para epilepsias de difícil control como las que se manejan en el instituto y menos efectos adversos como rash dérmicos con carbamazepina.</p> <p><u>Criterios complementarios</u> Conveniencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Oxcarbamazepina de 300mg permite dosificar mejor a los niños menores de edad. Mejor adherencia ya que solo se administra 2 veces al día. Menos efectos adversos a nivel hepático y hematológico. Facilidad de uso las pastillas puede fraccionarse para el inicio de dosis escalonada.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Oxcarbazepina
Formulación propuesta para inclusión	Oxcarbazepina 300mg tableta Oxcarbazepina 600mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Oxcarbazepina 300mg tableta: 04 Registros Sanitarios vigentes Oxcarbazepina 600mg tableta: 04 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME² y Lista Complementaria³:	Carbamazepina 100mg/5mL líquido oral Carbamazepina 100mg tableta Carbamazepina 200mg tableta Lamotrigina 50mg tableta Levetiracetam 500mg tableta Levetiracetam 1000mg tableta Levetiracetam 100mg/mL líquido oral

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso julio 2018.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso julio 2018.

³ Resolución Ministerial N° 397-2017-MINSA. Lista Complementaria de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Perú 2015. Fecha de acceso julio 2018.



III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Oxcarbazepina será más eficaz y seguro que lamotrigina o levetiracetam o carbamazepina en niños con epilepsia focal recién diagnosticados?

P	Niños con epilepsia focal
I	Oxcarbazepina
C	Lamotrigina O Levetiracetam O Carbamazepina
O	Tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado Tiempo hasta la remisión por 12 meses de las crisis convulsivas Tiempo hasta la remisión por seis meses de las crisis convulsivas Efectos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁴ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

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).

⁴ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



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

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta julio del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(((((epilep*) OR seizure*) OR convuls*)) AND Oxcarbazepine) AND (((((Levetiracetam) OR leviteracetam)) OR lamotrigine) OR carbamazepine)</p> <p>Filters: Clinical Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans</p>	<p>Meta-análisis en red: 03</p> <p>Nevitt et al (2017) Campos et al (2016) Zhao et al (2017)</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

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 convulsiones al día⁵.

La incidencia en los países desarrollados es más alta en los primeros meses de vida, particularmente en el período post-natal inmediato, sin embargo desciende significativamente después del primer año de vida, y llega a ser estable durante la primera década y luego vuelve a disminuir en la adolescencia. Asimismo, la incidencia es más baja en los jóvenes adultos y comienza a aumentar a los 50, con un aumento dramático después de los 60 y 70 años. Sin embargo, la incidencia en los países en desarrollo es bastante diferente, donde el pico en los ancianos generalmente está ausente y la incidencia más alta ocurre en los adultos jóvenes⁶. En lo que respecta al Perú, se estima que la prevalencia de epilepsia es de 11.9-32.1 por cada 1000 personas⁷.

⁵ 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/>

⁶ Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features UpToDate® (versión 21). [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

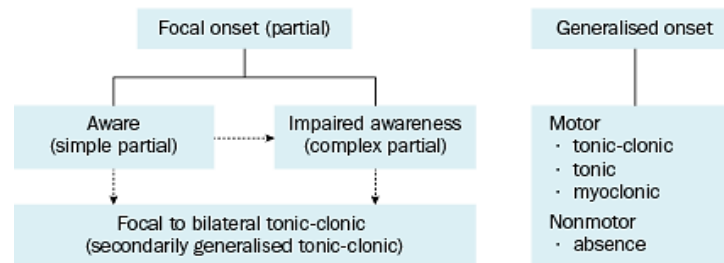
⁷ Burneo J, Steven D, Arango M, Zapata W, Vasquez C, Becerra A. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. Rev Neuropsiquiatr 2017;80(3):181-88

Un estudio encontró que las epilepsias y los síndromes generalizados eran más prevalentes en niños de 0 a 5 años de edad, mientras que los ataques focales eran más prevalentes en niños mayores.⁸

Las cifras generales de incidencia muestran que las convulsiones focales (parciales) (con o sin deterioro del conocimiento) son el tipo de convulsión más común en todos los grupos de edad y representan más del 50 por ciento de todas las convulsiones en los niños. Las convulsiones focales con alteraciones de la conciencia son el subtipo más común⁹.

De acuerdo a la *Therapeutic Guideline*, para el manejo de la "Epilepsy and seizures", establece la clasificación de las convulsiones por tipo de convulsiones y síndrome, como se muestra en los siguientes Gráficos¹⁰:

Classification of seizure types



Epileptic syndrome classification (Box 7.2) [NB1]

Generalised epilepsies

- idiopathic (genetic) [NB2] generalised
 - childhood absence epilepsy
 - juvenile absence epilepsy
 - juvenile myoclonic epilepsy
 - epilepsy with tonic-clonic seizures on awakening
- symptomatic (structural, metabolic, immune, infectious [NB2]) generalised
 - Lennox-Gastaut syndrome

Focal (partial [NB2]) epilepsies

- self-limited (eg benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes)
- symptomatic (eg mesial temporal lobe epilepsy)

Epilepsies that can be focal (partial [NB2]) or generalised

- neonatal seizures
- West syndrome (infantile spasms)

Special syndromes

- febrile seizures
- isolated seizure or status epilepticus
- metabolic and toxin-induced seizures

⁸ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Generalised seizures in children. [actualizada el 18/05/2018; consultado el 07/06/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/425/treatment/details.html>

⁹ Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features UpToDate® (versión 21). [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁰ Therapeutic Guideline. 2018. Neurology. Epilepsy and seizures. Disponible en: https://tgldcdp.tg.org.au/viewTopic?topicfile=epilepsy-and-seizures#MPS_d1e1168



Los fármacos antiepilépticos (FAE) son efectivos en alrededor del 60 – 70% de los pacientes y el principal tratamiento. La terapia con los AED generalmente comienza después de una segunda crisis epiléptica, o después de la primera convulsión no provocada, si se presenta uno de los siguientes casos: déficit neurológico, actividad epiléptica definida en el electroencefalograma (EEG), riesgo de tener otras convulsiones consideradas inaceptables, anormalidad estructural en las neuroimágenes. En lo posible se recomienda un solo FAE (monoterapia); sin embargo, si el FAE no controla las convulsiones, agregue un segundo medicamento y disminuya gradualmente el primer medicamento, con el fin de utilizar la monoterapia antes que la terapia combinada¹¹.

En el tratamiento inicial de la epilepsia focal, el fármaco antiepiléptico que se tiene más conocimiento sobre su eficacia y seguridad es la carbamazepina que ha estado en el mercado durante décadas¹²; sin embargo existen otros fármacos de preferencia como la lamotrigina u oxcarbazepina¹³.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹⁴

a. FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03AF02

Mecanismo de acción:

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito 10-monohidroxiderivado (MHD). El mecanismo de acción de oxcarbazepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden también contribuir a los efectos anticonvulsivantes.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción:

Tras la administración oral, la oxcarbazepina se absorbe completamente y es ampliamente metabolizada a su metabolito farmacológicamente activo (MHD). Después de la administración de una dosis única de 600mg de oxcarbazepina a hombres voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de $C_{máx}$ de MHD fue de 34mol/L, con un $t_{máx}$ medio correspondiente de 4,5 horas. Los alimentos no afectan a la velocidad y grado de absorción de oxcarbazepina; por tanto, puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución de MHD es de 49 litros. Aproximadamente el 40 % de MHD se fija a proteínas séricas, principalmente a albúmina. La unión no depende de la concentración sérica en el rango terapéuticamente relevante. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la 1-glicoproteína ácida. Oxcarbazepina y MHD, atraviesan la placenta. Las

¹¹ Epilepsy in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

¹² Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec; 36(12):1255-1271. doi: 10.1002/phar.1855. Review

¹³ Minsalud. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de epilepsia. Colombia. 2014

¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Trileptal (oxcarbazepina). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; julio del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>



concentraciones plasmáticas de MHD en la madre y el neonato fueron similares en un caso.

Biotransformación

Los enzimas citosólicos del hígado transforman rápidamente la oxcarbazepina en MHD, responsable principal del efecto farmacológico de oxcarbazepina. MHD es metabolizado adicionalmente por conjugación con el ácido glucurónico. Cantidades menores (4 % de la dosis) son oxidadas al metabolito farmacológicamente inactivo (10,11-dihidroxiderivado, DHD).

Eliminación

Oxcarbazepina se elimina del organismo en su mayor parte en forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Más del 95 % de la dosis aparece en orina con menos del 1% como oxcarbazepina inalterada. Menos del 4 % de la dosis administrada se excreta por vía fecal. Aproximadamente el 80 % de la dosis se excreta en orina, como glucurónidos de MHD (49%), o como MHD inalterado (27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente el 3 % de la dosis y los conjugados de la oxcarbazepina el 13 % de la dosis. La oxcarbazepina se elimina rápidamente del plasma con una semivida aparente de 1,3 a 2,3 horas. Por el contrario, la semivida plasmática aparente de MHD es en promedio, de $9,3 \pm 1,8$ h.

Linealidad

En pacientes en los que se administra oxcarbamazepina dos veces al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de MHD se alcanzan en 2 o 3 días. En estado estacionario, la farmacocinética de MHD es lineal y proporcional a la dosis en el rango posológico de 300 a 2.400mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

La farmacocinética y el metabolismo de oxcarbazepina y MHD se evaluaron en voluntarios sanos y en individuos con alteración hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La alteración hepática leve a moderada no afectó a la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave.

Pacientes con alteración renal

Existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de MHD. Cuando oxcarbazepina se administra en una dosis única de 300mg, en pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina < 30mL/min.) la semivida de eliminación de MHD se prolonga en un 60-90% (16 a 19 horas) con el correspondiente aumento de AUC al doble comparado con adultos con función renal normal (10 horas).

Niños

La farmacocinética de oxcarbazepina se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró dosis entre 10-60mg/kg/día. El aclaramiento de MHD ajustado por peso corporal descende al incrementar la edad y el peso aproximándose al de los adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños de 4 a 12 años de edad es aproximadamente un 40% más elevado que el de adultos. Por lo tanto, la exposición de MHD en estos niños se espera que sea alrededor de dos tercios



aproximadamente la de adultos tratados con una dosis ajustada por peso similar. En pacientes de 13 años de edad y mayores, al incrementar el peso, se espera que el aclaramiento de MHD ajustado por peso alcance el de adultos.

Embarazo

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos de MHD pueden disminuir gradualmente durante el embarazo.

Ancianos

Tras la administración de dosis únicas (300mg) y dosis múltiples (600mg/día) de oxcarbazepina a voluntarios de edad avanzada (de 60 a 82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de AUC de MHD fueron de un 30 a un 60% mayor que en voluntarios más jóvenes (de 18 a 32 años). La comparación del aclaramiento de creatinina en voluntarios jóvenes y en voluntarios ancianos, indicó que la diferencia era debida a un menor aclaramiento de creatinina relacionado con la edad. No son necesarias recomendaciones posológicas especiales ya que las dosis terapéuticas se ajustan de forma individual.

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o ancianos relacionadas con el sexo.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

BESTPRACTICE¹⁵, para el "*Tratamiento de epilepsia focal*", señala lo siguiente:

Agudo	
Convulsiones con múltiples puntos focales de intervalos cortos	<p>1st line ∨ lorazepam or diazepam + airway maintenance</p> <p>2nd line ∨ phenytoin or fosphenytoin + airway maintenance</p> <p>3rd line ∨ phenobarbital, propofol, or midazolam + airway maintenance</p>
Continua	
<p>1st line ∨ consider antiepileptic or benzodiazepine</p> <p>2nd line ∨ resective epilepsy surgery or vagus nerve stimulation or ketogenic diet</p>	<p>Primera Opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carbamazepina ○ Lamotrigina ○ Valproato de sodio ○ Oxcarbazepina ○ Diazepam rectal ○ Levetiracetam ○ Lacosamida <p>Segunda opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Topiramato ○ Gabapentina ○ Zonizamida

¹⁵ BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Focal seizures. [actualizada el 06/07/2018; consultado el 04/07/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/be>



	Tercera Opción: Fenitoina ○ Fenobarbital ○ Primidona ○ Vigabatrin
<p>Cuando se diagnostican convulsiones focales, la determinación de la etiología a menudo es importante con respecto a las decisiones del tratamiento. Por ejemplo, ciertos síndromes, como el subtipo de epilepsia relacionada con la localización/idiopática llamada epilepsia benigna infantil con picos centrotemporales, a menudo no requieren tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE).</p> <p>Al seleccionar un FAE apropiado en niños, se deben tener en cuenta los efectos en la cognición, el aprendizaje y el comportamiento. Por esta razón, los FAE como el fenobarbital y la fenitoina deben evitarse como tratamiento a largo plazo, cuando sea necesario tener en cuenta como tercera línea. Con respecto a los efectos adversos de la cognición, la oxcarbazepina y la lamotrigina pueden tener perfiles más favorables. Otra preocupación son las diferencias en la farmacocinética. Los niños más pequeños a menudo tienen un aclaramiento y una variabilidad más rápidos en la cinética de eliminación de los FAE; esto debe tenerse en cuenta en los regímenes de dosificación.</p>	

UPTODATE¹⁶, para el manejo de **“Epilepsy syndromes in children”**, señala lo siguiente:

La falta de diferencias claras en la eficacia entre los distintos fármacos anticonvulsivos, conlleva a que los médicos deben elegir la terapia de primera línea basada principalmente en la farmacocinética, los efectos adversos y la consideración de las interacciones medicamentosas. Asimismo, menciona que la rentabilidad también es deseable; como ejemplo, menciona que la Organización Mundial de la Salud recomienda el fenobarbital como el tratamiento de elección para las convulsiones parciales y tónico-clónicas en países con recursos restringidos.

DYNAMED¹⁷, para el manejo de **“Epilepsia en niños”**, recomienda lo siguiente:

First-Line Drugs	Adjunctive Drugs	Seizure Type	Other Drugs*
Focal seizures (includes simple and complex partial seizures)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Carbamazepine** ○ Lamotrigine ○ Levetiracetam ○ Oxcarbazepine ○ Valproate**** 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Carbamazepine** ○ Clobazam ○ Gabapentin ○ Lamotrigine ○ Levetiracetam ○ Oxcarbazepine ○ Valproate**** ○ Topiramate 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Eslicarbazepine acetate ○ Lacosamide ○ Phenobarbital ○ Phenytoin ○ Pregabalin ○ Tiagabine ○ Vigabatrin ○ Zonisamide

Abreviatura: BECTS, epilepsia benigna con picos centrotemporales; NA, no aplicable.

* Otros medicamentos que se pueden considerar en la derivación a la atención terciaria.

** El valproato tiene un posible riesgo de efecto teratogénico, especialmente con dosis altas o como parte de la politerapia.

**** El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) recomienda preparaciones de carbamazepina de liberación controlada basadas en menos efectos adversos.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

REINO UNIDO (2018)

El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹⁸ en su Guía de Práctica Clínica para **“Epilepsia: diagnóstico y manejo”**, recomienda a la carbamazepina o

¹⁶ Wilfong A. Epilepsy syndromes in children. UpToDate® (versión 48). [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁷ Epilepsy in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

¹⁸ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Epilepsies: diagnosis and management. CG137. Actualizada 2018.



lamotrigina para el tratamiento de primera línea en niños, jóvenes y adultos con ataques focales recientemente diagnosticados. En el caso de levetiracetam lo consideran no rentable según los costos unitarios a junio del 2011. En caso que la carbamazepina o lamotrigina sean inadecuados o no tolerados ofrecer levetiracetam, oxcarbazepina o valproato de sodio.

SUDAFRICA (2015)

La *International League Against Epilepsy (ILAE)*¹⁹, para el "**Management of infantile seizures**", recomienda tratamientos con FAE en infantes con convulsiones focales de acuerdo a las siguientes Tablas:

Tabla: Resumen de los estudios publicados que abordan el tratamiento con FAE en lactantes con convulsiones

Epilepsy type	AED Therapy	Recommendation	Stength
Focal seizures		Seizures	Efficacy
	Levetiracetam	Effective	Strong
	Topiramate	Ineffective	Strong
	Lamotrigine	Ineffective	Strong
	Gabapentin	Ineffective	Strong
	Oxcarbazepine	Ineffective	Strong
	Felbamate	No data	
	Tiagabine	No data	
	Zonisamide	No data	

¹⁹ Wilmshurst J, Gaillard W, Vinayan et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the International League Against Epilepsy (ILAE). Commission of Pediatrics. Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015



Tabla: Estudios que abordan el manejo de las crisis focales en infantes

Focal seizures	Age	Therapy	Seizures	Efficacy	Tolerability	Safety	Quality	Strength of Recommendation	Class
Levetiracetam ⁽¹²¹⁾ (i)	1 mo to < 4yrs	Adjunctive	Refractory	Effective	Good	Good	High	Strong	I
Levetiracetam ⁽¹²²⁾	1 - 22 mo	Adjunctive	Refractory	Effective	Good	Good	Low	Weak	IV
Levetiracetam ⁽¹²³⁾	< 4 yrs	Adjunctive	Refractory	Possibly	Good	Good	Low	Weak	IV
Oxcarbazepine ⁽¹²⁴⁾ (ii)	1 mo to < 4yrs	Adjunctive	Refractory	Ineffective	Good	Good	High	Strong	1
Oxcarbazepine ⁽¹²⁵⁾	2 - 45 mo	Adjunctive /Monotherapy	Refractory /New Onset	Unknown	Good	Good	Low	Weak	IV
Oxcarbazepine ⁽¹²⁶⁾	≤ 4 yrs	Adjunctive /Monotherapy	Refractory /New Onset	Effective	Good	Good	Low	Weak	IV
Topiramate ⁽¹²⁷⁾	1 mo - 2 yrs	Adjunctive	Refractory	Ineffective	Good	Good	High	Strong	I
Topiramate ⁽¹²⁸⁾ (iii)	5 - 23 mo	Adjunctive /Monotherapy	Refractory /New Onset	Effective	Good	Good	Low	Weak	IV
Topiramate ⁽¹²⁹⁾ (iv)	< 24 mo	Adjunctive	Refractory	Possibly	Good	Good	Low	Weak	III
Topiramate ⁽¹³⁰⁾ (v)	<24 mo	Adjunctive	Refractory	Effective	Good	Good	Low	Weak	IV
Lamotrigine ⁽¹³¹⁾	1 - 24 mo	Adjunctive	Refractory	Ineffective	Good	Good	High	Strong	III
Lamotrigine ⁽¹³²⁾	< 1 yr	Adjunctive	Refractory	Effective	Good	Good	Low	Weak	IV
Gabapentin	Nordli (unpublished)	Adjunctive	Refractory	Ineffective	Good	Good	High	Strong	
Vigabatín ⁽¹³³⁾	median 4.5 mos	Monotherapy	New Onset	Possibly	Good	Good	Low	Weak	IV

Notes:

For age group of 1 to 24 months, re-analysis OR of 3.33 (1.06-10.3)

(i) Only data for 1 month to 4 years reported, p = 0.043 overall, third of subjects between 1 month and 2 years ineffective

(ii) 5/9 > 50% reduced

(iii) 47% > 50% reduced

(iv) 0/16 responded



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA

a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMATICAS

Se encontraron tres meta-análisis en red de *Nevitt et al (2017)*²⁰, *Campos et al (2016)*²¹, y *Zhao et al (2017)*²², los cuales incluyeron ensayos clínicos en niños y adultos a fin de comparar directa e indirectamente oxcarbazepina con lamotrigina o levetiracetam o carbamazepina. Se seleccionó dos meta-análisis en red: *Nevitt et al (2017)* y *Campos et al (2016)*, y no se consideró el meta-análisis de *Zhao et al (2017)* debido a que no presentó la evaluación de calidad metodológica de sus estudios.

NEVITT ET AL (2017)²³, realizaron una revisión de datos de participantes individuales (DPI) y meta-análisis en red con el objetivo de comparar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado, la remisión y la primera crisis convulsiva de 10 fármacos antiepilépticos (AED) como carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, fenobarbital, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam y zonisamida que se utilizan actualmente como monoterapia en niños y adultos con crisis convulsivas de inicio parcial (parcial sencilla, parcial compleja o secundaria generalizada) o crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.

Realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: registro especializado del Grupo Cochrane de Epilepsia (Cochrane Epilepsy's Specialised Register), CENTRAL, MEDLINE, SCOPUS y en dos registros de ensayos clínicos. Asimismo, realizaron búsquedas manuales en revistas relevantes y se contactó con compañías farmacéuticas, investigadores de ensayos originales y expertos en el tema. La fecha de la búsqueda más reciente fue el 27 de julio de 2016.

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados con diseño de monoterapia en adultos o niños con crisis convulsivas de inicio parcial o crisis convulsivas tónico-clónicas de inicio generalizado. Realizaron un meta-análisis pareado de las comparaciones directas entre los fármacos dentro de los ensayos para obtener las estimaciones "directas" del efecto del tratamiento y se realizó el meta-análisis en red frecuentista para combinar la evidencia directa con la evidencia indirecta a través de la red de tratamiento de diez fármacos.

La inconsistencia entre las estimaciones directas y el meta-análisis en red se investigó mediante la separación de nodos. Evaluaron el *resultado primario* "tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado", el cual fue definido como un resultado combinado que refleja tanto la eficacia como la tolerabilidad, así como el tratamiento, el mismo que puede ser retirado debido a convulsiones continuas, eventos adversos o una combinación de ambos, y los *resultados secundarios* que fueron "tiempo hasta lograr la remisión por

²⁰ Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.

²¹ Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec; 36(12):1255-1271. doi: 10.1002/phar.1855. Review

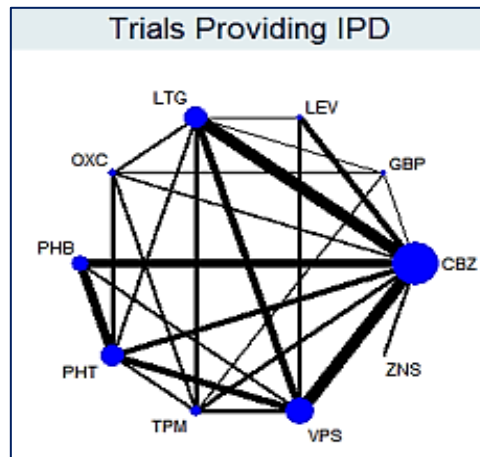
²² Zhao T, Feng X, Liu J, Gao J, Zhou C. Evaluate the Efficacy and Safety of Anti-Epileptic Medications for Partial Seizures of Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem*. 2017 Sep;118(9):2850-2864. doi: 10.1002/jcb.25936. Epub 2017 Apr 27.

²³ Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.

12 meses", "tiempo hasta lograr la remisión por seis meses", "tiempo hasta la primera convulsión posterior a la asignación al azar" y "ocurrencia de eventos adversos".

A efectos de responder la pregunta clínica solo se informará los resultados de epilepsia parcial con los fármacos de interés (oxcarbazepina vs carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina).

De acuerdo al siguiente diagrama de red se puede observar que 11978 participantes experimentaron convulsiones parciales (66.7%):

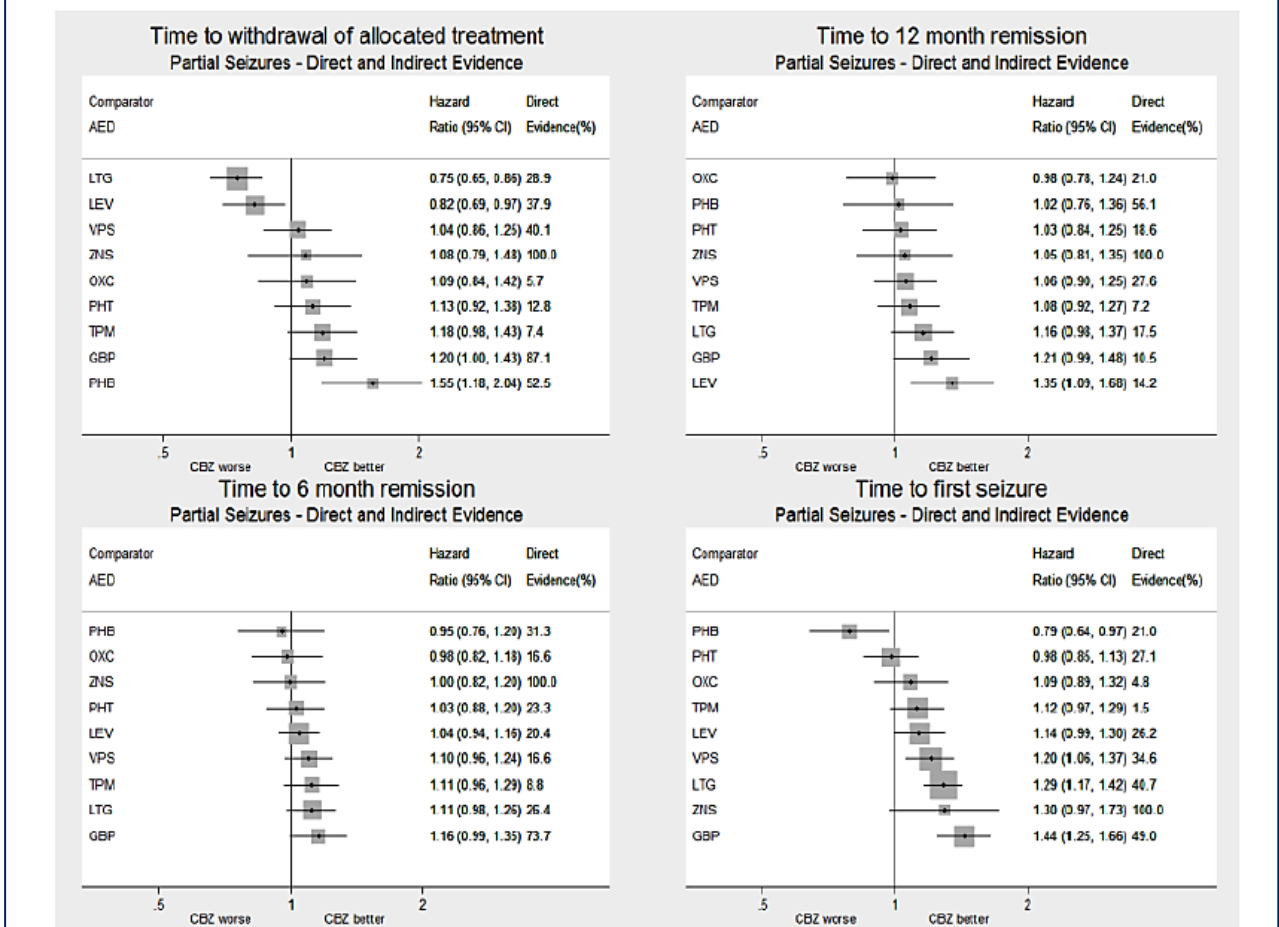


Asimismo, a continuación se muestran los sesgos que presentaron los estudios que compararon oxcarbazepina con carbamazepina o lamotrigina o levetiracetam:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dizdarer 2000	+	+	+	+	+	+	+
Donati 2007	+	+	+	+	+	+	+
Fritz 2006	?	?	?	?	?	?	+
NCT01498822	?	?	+	+	+	+	+
SANAD A 2007	+	+	+	+	+	+	+

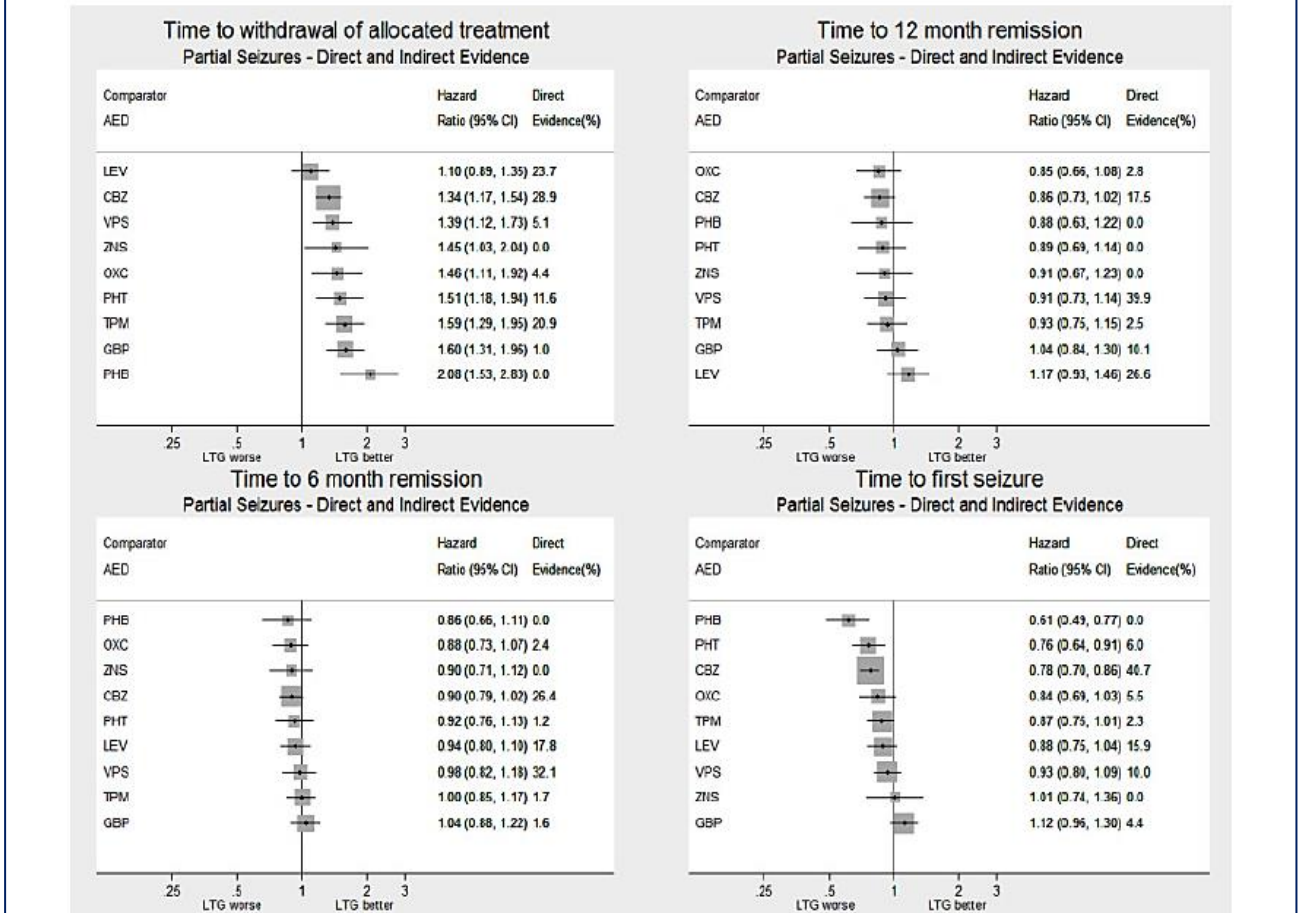
El meta-análisis en red, para el resultado primario "tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado", mostró que en pacientes con crisis convulsivas parciales, levetiracetam y lamotrigina funcionó significativamente mejor (desde el punto de vista estadístico) que los tratamientos de carbamazepina y oxcarbazepina. Por otro lado, oxcarbazepina evaluado en los resultados secundarios (tiempo a los 6 y 12 meses de remisión) no se encontraron diferencia significativa con respecto a la carbamazepina, como se puede observar en la siguiente Figura:

Figure 5. AED: antiepileptic drug; CBZ: carbamazepine; CI: confidence interval; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; OXC: oxcarbazepine; PHB: phenobarbitone; PHT: phenytoin; TPM: topiramate; VPS: sodium valproate; ZNS: zonisamide Network meta-analysis results (direct and indirect evidence combined) for individuals with partial seizures, all drugs compared to carbamazepine (CBZ) Note direct evidence (%) is the proportion of the estimate contributed by direct evidence and the box size is proportional to the number of participants contributing direct evidence. To see a magnified version of this figure, please see <https://epilepsy.cochrane.org/network-meta-analysis-figures>.



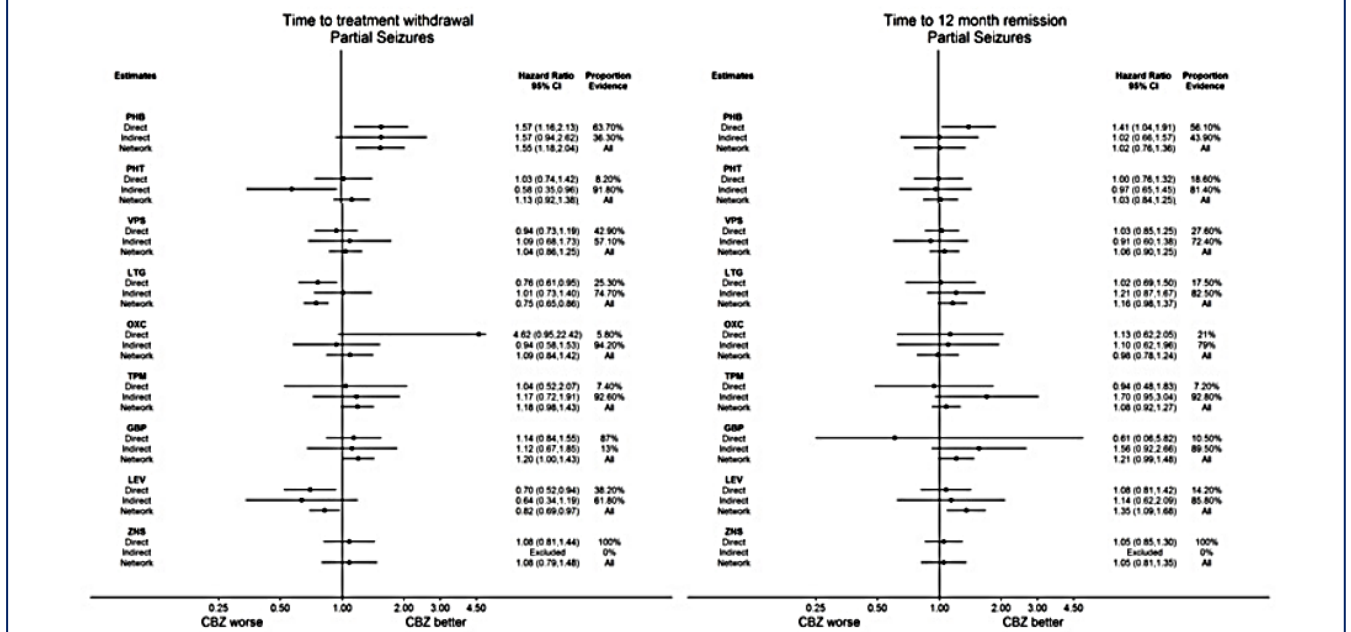
Respecto al análisis "tiempo hasta la retirada del tratamiento asignado" de cada tratamiento en comparación con la lamotrigina en los pacientes con convulsiones parciales, se observa que lamotrigina es significativamente mejor que todos los tratamientos a excepción de levetiracetam, tal como se muestra en la siguiente Figura:

Figure 6. AED: antiepileptic drug; CBZ: carbamazepine; CI: confidence interval; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; OXC: oxcarbazepine; PHB: phenobarbitone; PHT: phenytoin; TPM: topiramate; VPS: sodium valproate; ZNS: zonisamide Network meta-analysis results (direct and indirect evidence combined) for individuals with partial seizures, all drugs compared to lamotrigine (LTG) Note: direct evidence (%) is the proportion of the estimate contributed by direct evidence and the box size is proportional to the number of participants contributing direct evidence. To see a magnified version of this figure, please see <https://epilepsy.cochrane.org/network-meta-analysis-figures>.



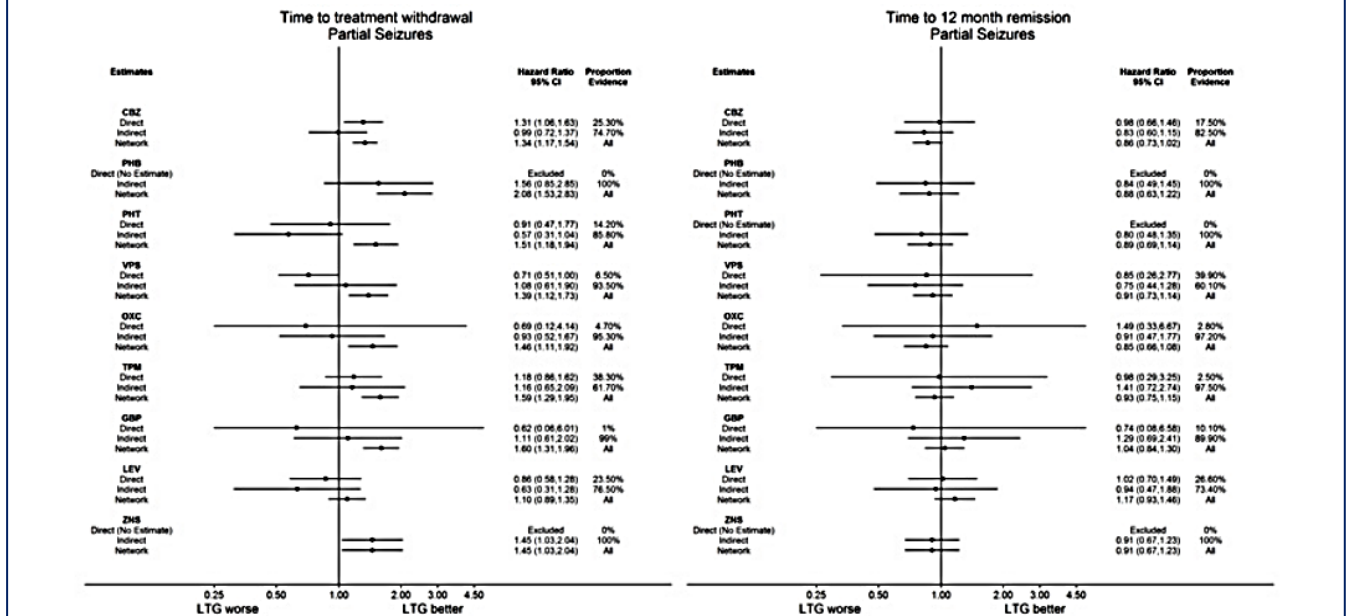
Adicionalmente, en las estimaciones directas, indirectas y en el meta-análisis en red para individuos en convulsiones parciales en comparación con carbamazepina (CBZ) para el tiempo hasta la retirada del tratamiento asignado y el tiempo hasta 12 meses de remisión; la oxcarbazepina no mostró diferencias significativas, de acuerdo a la siguiente Figura:

Figure 12. CBZ: carbamazepine; CI: confidence interval; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; OXC: oxcarbazepine; PHB: phenobarbitone; PHT: phenytoin; TPM: topiramate; VPS: sodium valproate; ZNS: zonisamide Consistency: direct, indirect and network estimates for individuals with partial seizures compared to carbamazepine (CBZ) for time to withdrawal of allocated treatment and time to 12-month remission. Note: direct evidence comes from studies that compared the drugs (head-to-head comparisons), indirect evidence comes from studies that did not compare the drugs (indirect comparisons) and network evidence comes from the whole network (head-to-head and indirect comparisons for all drugs). To see a magnified version of this figure, please see <https://epilepsy.cochrane.org/network-meta-analysis-figures>.



Asimismo, en las estimaciones directas, indirectas y en el meta-análisis en red para individuos en convulsiones parciales en comparación con lamotrigina para el tiempo hasta la retirada del tratamiento asignado, lamotrigina fue mejor que oxcarbazepina y el tiempo hasta 12 meses de remisión, oxcarbazepina no mostró diferencias significativas, de acuerdo a la siguiente Figura:

Figure 13. CBZ: carbamazepine; CI: confidence interval; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigine; OXC: oxcarbazepine; PHB: phenobarbitone; PHT: phenytoin; TPM: topiramate; VPS: sodium valproate; ZNS: zonisamide Consistency: direct, indirect and network estimates for individuals with partial seizures compared to lamotrigine (LTG) for time to withdrawal of allocated treatment and time to 12-month remission. Note: direct evidence comes from studies that compared the drugs (head-to-head comparisons), indirect evidence comes from studies that did not compare the drugs (indirect comparisons) and network evidence comes from the whole network (head-to-head and indirect comparisons for all drugs). To see a magnified version of this figure, please see <https://epilepsy.cochrane.org/network-meta-analysis-figures>.



CAMPOS ET AL (2016)²⁴, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en red para comparar la eficacia de los fármacos antiepilépticos (clobazam, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, sulthiame, topiramato y valproato) en monoterapia para el tratamiento de epilepsia focal.

Utilizaron un modelo de efectos aleatorios bayesiano. En el análisis de eficacia se evaluaron los siguientes resultados: número de pacientes que están libre de convulsiones y número de pacientes que se retiraron del estudio debido a la ineficacia terapéutica. En el análisis de la metodología de la calidad de estudio se analizó el riesgo de sesgo los cuales fueron: 22.7% de bajo riesgo, 47% incierto y 30.3% de alto riesgo.

A efectos de responder la pregunta clínica solo se informará los resultados de epilepsia parcial con los fármacos de interés (oxcarbazepina vs carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina).

En esta evaluación del meta-análisis en red incluyeron un total de 18 estudios (5951 pacientes) en la que se puede observar que en la evaluación de “libre de convulsiones” y retirada debido a la ineficacia terapéutica no hubo diferencia significativa entre oxcarbazepina y lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam; tal como se puede ver en la siguiente Tabla:

²⁴ Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. Pharmacotherapy. 2016 Dec; 36(12):1255-1271. doi: 10.1002/phar.1855. Review

Table 2. Network Meta-analyses of the Efficacy of the Antiepileptic Drugs (18 Studies, 5951 Patients with Focal Epilepsy)

Withdrawal due to therapeutic inefficacy	Carbamazepine	0.49 (0.20, 1.25)	0.79 (0.43, 1.46)	0.97 (0.70, 1.42)	1.49 (0.74, 3.31)	0.81 (0.39, 1.59)	0.32 (0.14, 0.78)
	1.88 (0.40, 10.06)	Clobazam	1.60 (0.52, 4.55)	1.98 (0.73, 5.19)	3.05 (0.96, 9.94)	1.65 (0.48, 4.93)	0.64 (0.20, 2.23)
	2.36 (0.86, 8.18)	1.27 (0.19, 9.47)	Gabapentin	1.24 (0.72, 2.21)	1.87 (0.80, 4.86)	1.03 (0.45, 2.09)	0.41 (0.15, 1.15)
	1.31 (0.65, 4.31)	0.71 (0.12, 5.40)	0.56 (0.19, 2.30)	Lamotrigine	1.55 (0.76, 3.35)	0.84 (0.39, 1.58)	0.33 (0.14, 0.81)
	0.47 (0.11, 1.71)	0.25 (0.03, 1.77)	0.20 (0.03, 0.84)	0.35 (0.06, 1.04)	Levetiracetam	0.54 (0.19, 1.27)	0.21 (0.07, 0.65)
	1.10 (0.38, 5.59)	0.60 (0.09, 5.98)	0.47 (0.13, 2.48)	0.84 (0.22, 3.32)	2.41 (0.65, 15.62)	Oxcarbazepine	0.40 (0.14, 1.24)
	1.30 (0.28, 6.99)	0.67 (0.08, 5.83)	0.54 (0.08, 3.66)	0.98 (0.12, 5.17)	2.74 (0.37, 26.37)	1.19 (0.12, 7.81)	Phenobarbital
	0.99 (0.34, 4.17)	0.53 (0.11, 3.21)	0.42 (0.09, 2.31)	0.76 (0.16, 3.30)	2.13 (0.43, 18.11)	0.90 (0.13, 5.07)	0.77 (0.18, 4.08)
	10.33 (1.30, 25.11)	5.50 (0.39, 10.61)	4.33 (0.44, 5.68)	7.63 (1.06, 63.48)	22.11 (2.41, 37.11)	9.37 (0.78, 10.71)	8.11 (0.68, 14.28)
	1.43 (0.33, 7.66)	0.76 (0.10, 6.48)	0.62 (0.09, 4.18)	1.11 (0.15, 5.69)	3.09 (0.46, 28.43)	1.31 (0.14, 8.80)	1.11 (0.22, 6.06)
	0.43 (0.03, 5.58)	0.22 (0.01, 4.45)	0.18 (0.01, 2.53)	0.31 (0.02, 3.53)	0.90 (0.11, 9.11)	0.37 (0.02, 4.73)	0.33 (0.01, 6.38)
	1.25 (0.35, 6.55)	0.69 (0.08, 6.05)	0.53 (0.12, 2.66)	0.97 (0.19, 3.84)	2.70 (0.55, 21.75)	1.15 (0.21, 5.21)	0.98 (0.12, 9.18)
	3.77 (0.50, 9.35)	1.99 (0.19, 4.18)	1.59 (0.16, 23.40)	2.76 (0.29, 36.54)	7.96 (0.83, 16.21)	3.30 (0.27, 48.81)	2.87 (0.31, 46.31)
	3.66 (0.66, 21.87)	1.95 (0.16, 21.30)	1.55 (0.18, 11.43)	2.75 (0.29, 17.35)	7.76 (0.90, 8.08)	3.30 (0.28, 24.66)	2.93 (0.25, 29.50)

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

UPTODATE²⁵, para el manejo de *"Epilepsy syndromes in children"*, señala lo siguiente:

Se ha informado sobre la hiponatremia con el uso de oxcarbazepina, pero esto es muy raro en niños. Los dos factores de riesgo predominantes parecen ser el uso concomitante de otros medicamentos "que agotan el sodio" (p. ej., antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos atípicos) y un consumo excesivo de agua libre. El efecto está relacionado con la dosis y generalmente ocurre dentro de los primeros tres meses de terapia o después de la adición de otro medicamento que reduce el nivel de sodio. Generalmente no es necesario reducir o detener la oxcarbazepina debido a la hiponatremia; el nivel sérico de sodio generalmente vuelve gradualmente a la normalidad o permanece en un nivel ligeramente reducido y casi siempre es asintomático. Para niveles de sodio inferiores a 120mEq/L o síntomas de hiponatremia, una reducción de la dosis de oxcarbazepina o restricción leve de líquidos generalmente es exitosa.

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)²⁶ de Colombia (2013), desarrolló una evaluación de tecnología sanitaria sobre la *"Efectividad y seguridad de oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrin, topiramato y levetiracetam, topiramato como terapia adjunta para el tratamiento de segunda línea en pacientes con epilepsia refractaria"*, en el cual menciona lo siguiente:

En cuanto al uso de oxcarbazepina se debe tener precauciones en individuos de origen chino Han y de origen tailandés con el alelo HLA-B*1502, y en personas de ascendencia europea y japonesa con alelo HLA-A* 3101, dado que se ha demostrado una asociación importante con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves y moderadas.

²⁵ Wilfong A. Epilepsy syndromes in children. UpToDate® (versión 48). [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

²⁶ 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. Reporte N° 30. 2013



c. META-ANALISIS / REVISIONES SISTEMATICAS

NEVITT ET AL (2017)²⁷, realizaron una revisión de datos de participantes individuales (DPI) y meta-análisis en red con el objetivo de comparar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado, la remisión y la primera crisis convulsiva de 10 fármacos antiepilépticos (AED) como carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, fenobarbital, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam y zonisamida que se utilizan actualmente como monoterapia en niños y adultos con crisis convulsivas de inicio parcial (parcial sencilla, parcial compleja o secundaria generalizada) o crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.

En lo que respecta a la seguridad reportaron ocurrencias de eventos adversos en todos los tipos de epilepsia. Los eventos adversos más comunes reportados en 23 ensayos fueron somnolencia/fatiga, dolor de cabeza o migraña, trastornos gastrointestinales, mareos/desmayos y sarpullidos o trastornos de la piel; tal como se muestra en la siguiente Tabla:

Event (general description) <i>a,b,c</i>	CBZ	PHB	PHT	VPS	LTG	OXC	TPM	GBP	LEV	ZNS	Total
Drowsiness/fatigue	1270	1	1271	422	539	233	628	326	477	33	5200
Headache or migraine	843	0	843	264	556	137	315	171	596	47	3772
Gastrointestinal disturbances	683	20	703	246	394	33	236	142	284	42	2783
Event (general description) <i>a,b,c</i>	CBZ	PHB	PHT	VPS	LTG	OXC	TPM	GBP	LEV	ZNS	Total
Dizziness/faintness	617	0	617	171	348	140	269	160	394	23	2739
Rash or skin disorder	701	17	718	46	420	73	163	113	125	31	2407

²⁷ Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.

CAMPOS ET AL (2016)²⁸, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en red para comparar la relativa tolerabilidad de todos los FAE disponibles en la monoterapia en todos los tipos de epilepsia.

Realizaron búsqueda en MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y bases de datos para ensayos clínicos controlados aleatorizados.

En cuanto a la evaluación de la tolerabilidad de los FAE, se incluyeron 43 ensayos (12,886 entre niños y adultos). A fin de responder a nuestra pregunta clínica solo se considerará la evaluación de los fármacos oxcarbazepina, lamotrigina, carbamazepina y leviteracetam.

Cuando se evaluó la intolerabilidad por reacciones adversas en relación a la carbamazepina, se asoció con menos retiro a la lamotrigina, 0.41 (0.29 -0,55), y la oxcarbazepina, 0.55 (0,31 -0,90). Asimismo, oxcarbazepina no mostró diferencia significativa que leviteracetam y lamotrigina, tal como se muestra en la siguiente Tabla y Figura:

Carbamazepine	0.24 (0.08, 0.74)	0.48 (0.18, 1.18)	1.43 (0.25, 10.43)	0.42 (0.25, 0.67)	0.41 (0.29, 0.55)	0.88 (0.45, 1.80)	0.55 (0.31, 0.90)
0.46 (0.07, 2.34)	Clobazam	2.00 (0.46, 8.64)	5.95 (0.70, 59.24)	1.76 (0.51, 6.03)	1.71 (0.53, 5.56)	3.74 (1.02, 14.40)	2.29 (0.67, 7.95)
	Ethosuximide	2.98 (0.43, 25.06)	0.88 (0.32, 2.42)	0.86 (0.35, 2.15)	1.85 (0.60, 6.36)	1.15 (0.40, 3.18)	
	Felbamate	0.29 (0.04, 1.72)	0.29 (0.04, 1.66)	0.63 (0.08, 4.18)	0.38 (0.05, 2.32)		
	Gabapentin	0.98 (0.60, 1.60)	2.11 (0.95, 5.08)	1.31 (0.66, 2.47)			
	Lamotrigine	2.15 (1.06, 4.70)	1.33 (0.75, 2.29)				
	Levetiracetam	0.62 (0.24, 1.40)					
	Oxcarbazepine						

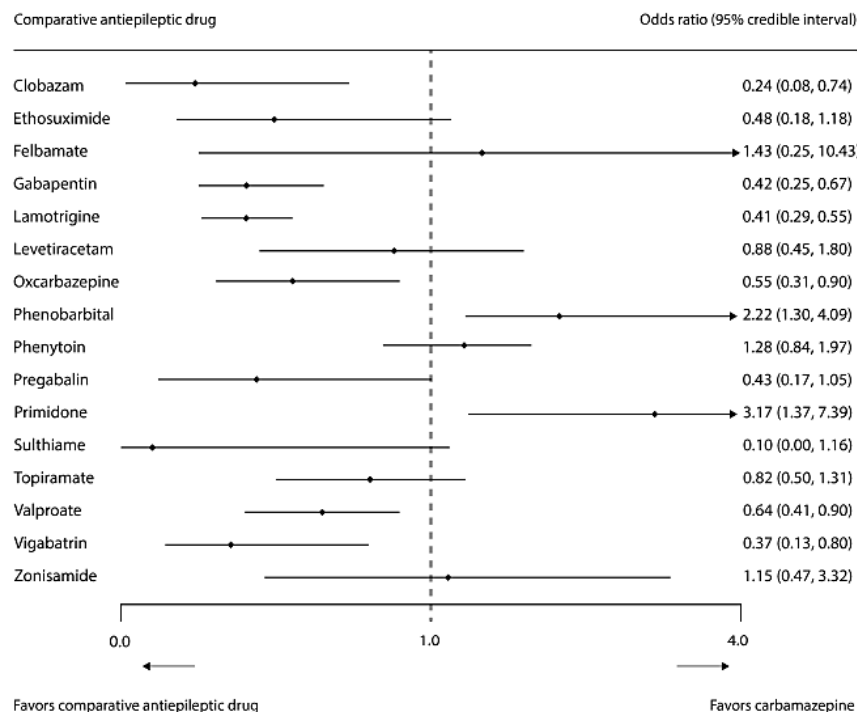


Figure 5. Network meta-analysis comparing the outcome withdrawal from study due to intolerable adverse reaction with carbamazepine as baseline.

²⁸ Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec; 36(12):1255-1271. doi: 10.1002/phar.1855. Review

Por otro lado, la siguiente Figura muestra el ranking de probabilidades de los FAE, para ser considerado la mejor opción de acuerdo a la tolerabilidad. Según se puede observar en ésta, carbamazepina mostró mayor riesgo de interrupción por intolerabilidad de reacciones adversas mientras que lamotrigina tiene mejor perfil de tolerabilidad (81%).

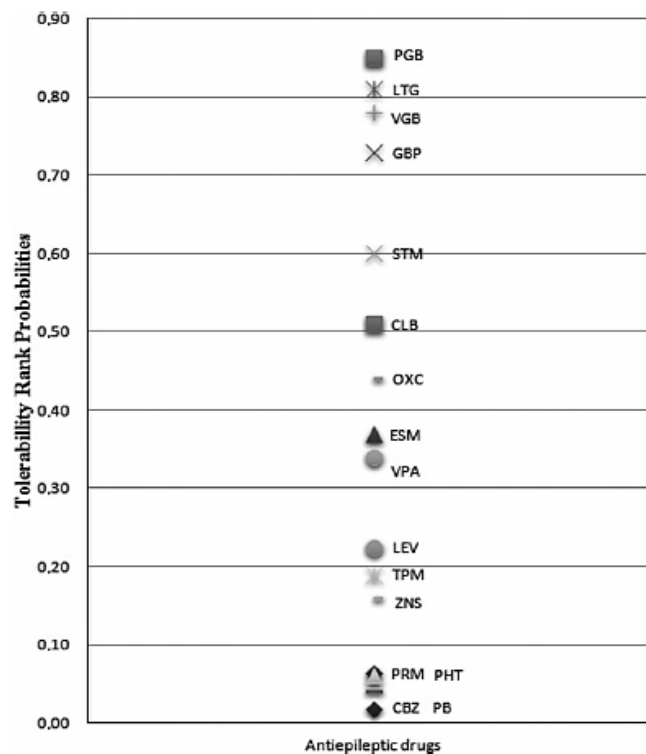


Figure 6. Ranking of probabilities for each antiepileptic drug to be the best option in the tolerability outcome of withdrawal due to intolerable adverse reaction. CBZ = carbamazepine; CLB = clobazam; ESM = ethosuximide; GBP = gabapentin; LTG = lamotrigine; LEV = levetiracetam; OXC = oxcarbazepine; PB = phenobarbital; PHT = phenytoin; PGB = pregabalin; PRM = primidone; STM = sulthiame; TPM = topiramate; VPA = valproate; VGB = vigabatrin; ZNS = zonisamide.

d. AGENCIAS REGULADORAS

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)²⁹

Las reacciones adversas en adultos y pediatría reportados por la FDA fueron: mareos, somnolencia, diplopía, fatiga, náuseas, vómitos, ataxia, visión anormal, dolor de cabeza, nistagmo, temblor y marcha anormal.

²⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. TRILEPTAL® (Oxcarbazepine) [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Dosis	Costo unitario (S/)	Costo por tratamiento mensual (S/)	Costo por tratamiento anual (S/)
Levetiracetam 500mg tableta	2000mg/día	4.20 ³⁰	S/. 504.00	S/. 6048.00
Oxcarbazepina 300mg tableta	900mg/día	3.10³¹	S/. 279.00	S/. 3348.00
Carbamazepina 200mg tableta	1000mg/día	0.10 ³²	S/. 15.00	S/. 180.00
Lamotrigina 50mg tableta	400mg/día	0.08 ³³	S/. 19.20	S/. 230.40

Niño: Dosis de mantenimiento > 12 años

* Peso del niño = 40kg

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

AEMPS ³⁴	FDA ³⁵
Oxcarbazepina está indicado para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Así como, la monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.	Oxcarbazepina esta indicado para uso como monoterapia o terapia adjunta en el tratamiento de crisis parciales en adultos con epilepsia, y como terapia adjunta en el tratamiento de crisis parciales en niños de 4 a 16 años.

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

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos³⁶ y en la 6° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños³⁷, no se encuentra incluido el medicamento oxcarbazepina.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁸ no se encuentra incluido oxcarbazepina tableta.

XI. CONCLUSIONES

En la revisión de la evidencia respecto al medicamento oxcarbazepina tableta para el tratamiento de epilepsias focales en monoterapia en niños, los sumarios señalan que se puede utilizar la carbamazepina o lamotrigina o levetiracetam u oxcarbazepina. Mientras que las guías clínicas recomiendan utilizar como primera opción a la carbamazepina o

³⁰ Observatorio de precios. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Fecha remitida: 09/07/2018

³¹ Observatorio de precios. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Fecha remitida: 09/07/2018

³² Observatorio de precios. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Fecha remitida: 25/06/2018

³³ Observatorio de precios. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Fecha remitida: 25/06/2018

³⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Trileptal (oxcarbazepina). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; julio del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

³⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. TRILEPTAL® (Oxcarbazepine) [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³⁶ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017.

³⁷ WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 6th. April 2017.

³⁸ Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso julio 2018.



lamotrigina y en caso que éstos medicamentos no sean tolerados o inadecuados utilizar levetiracetam, oxcarbazepina o valproato de sodio.

Asimismo, en la revisión y análisis de la información (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados), para dar respuesta a la pregunta clínica planteada, no se encontraron estudios que comparen directamente oxcarbazepina versus levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina; sin embargo, se encontraron dos meta-análisis en red que evaluaron outcomes distintos en eficacia:

- *Newitt et al.*, cuando evalúa "tiempo hasta la retirada del tratamiento asignado", levetiracetam y lamotrigina son mejores con respecto a oxcarbazepina.
- Mientras que *Campos et al.*, cuando evalúa el resultado "libre de convulsiones" y "retirada debido a la ineficacia terapéutica", no encontró diferencias significativas entre oxcarbazepina y lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam.

En cuanto a la seguridad, la intolerabilidad por reacciones adversas a oxcarbazepina no mostró diferencias significativas versus levetiracetam y lamotrigina.

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento oxcarbazepina para el tratamiento de epilepsias focales en monoterapia, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al PNUME, debido a que se cuenta con otras alternativas en el PNUME vigente.