



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y  
SEGURIDAD ENTRE LA MOLECULA ORIGINAL Y LA  
GENÉRICA DE OXCARBAZEPINA EN EL CONTROL DE  
NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE  
DIAGNÓSTICO"

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**Dr. CLEBER SIDNEY MARQUEZ CHUQUIMIA**

TUTORES:

Dr. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ

Dra. MARISELA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

Lic. GABRIELA TERCERO QUINTANA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD ENTRE  
LA MOLECULA ORIGINAL Y LA GENÉRICA DE OXCARBAZEPINA EN  
EL CONTROL DE NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE  
DIAGNÓSTICO”

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:**

DR. CLEBER SIDNEY MARQUEZ CHUQUIMIA

Tutor de Tesis:

---

DR. EDUARDO JAVIER BARRAGAN PEREZ  
Adscrito al Departamento de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Profesor del Curso Universitario de Neurología Pediátrica

---

DRA. MARICELA HERNANDEZ HERNANDEZ  
Médico Adscrito al Departamento de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD ENTRE LA  
MOLECULA ORIGINAL Y LA GENÉRICA DE OXCARBAZEPINA EN EL  
CONTROL DE NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE  
DIAGNÓSTICO.**

Por

**DR. CLEBER SIDNEY MARQUEZ CHUQUIMIA**

Tesis propuesta para obtener el título en:

**NEUROLOGIA PEDIÁTRICA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**2011**

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios y a mi Virgen morena por darme la vida y continuar vivo, porque han estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar.

A mi amada esposa Diana por brindarme todo su apoyo, comprensión y tolerar mis momentos malos. Gracias por ser parte de mi vida; eres lo mejor que me ha pasado.

A mi querida hija Dana Nicol que con su tierna sonrisa ha sabido calmar mis penas y llenar de alegría mi vida.

A mi mamá Gaby gracias por ser la mejor madre del mundo, por todo tu esfuerzo, apoyo y confianza que en mi depositaste, A mi querido padre, sin ti nada de esto hubiera sido posible, gracias por creer en mi. Aunque lejos, siempre han estado a mi lado. Los quiero mucho.

A mi hermana porque en siempre estuvo a mi lado dándome fuerza para continuar adelante.

Al Dr. Eduardo Barragán una persona increíble, llena de conocimientos, muchas gracias por brindarme su apoyo, compartir sus conocimientos, su experiencia dedicación, tiempo y por creer en mi, sin su orientación nada de esto hubiera sido posible.

A mis maestros Dr. Hernández, Dr. Espinoza, Dr. Garza, Dr. Mariel Pérez, Dr. Flores por sus consejos y por compartir desinteresadamente sus amplios conocimientos y experiencia.

A Lupita Jean, Ek Arellano, Irene Heredia, Sabino Suarez y Carlos Montes mil gracias por todos los momentos que hemos pasado juntos, por su amistad y su apoyo.

A Rossana Huerta, Antonio Rizzoli por creer en mi, por su invaluable amistad y cariño.

A Leticia por el gran apoyo que me brindaste durante toda mi subespecialidad, nunca cambies.

A Gastón Schmidt por su invaluable ayuda en toda mi carrera profesional. Por que con sus consejos y ayuda logro encaminar mi vida a esta tan hermosa subespecialidad.

**Cleber S. Marquez. Ch.**

## **INDICE**

<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>7</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
<b>3. JUSTIFICACION.....</b>	<b>12</b>
<b>4. HIPOTESIS.....</b>	<b>13</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>5.1 Objetivo General.....</b>	<b>13</b>
<b>5.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>6. METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>7. DESCRIPCION DE VARIABLES.....</b>	<b>16</b>
<b>8. DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES.....</b>	<b>17</b>
<b>9. DESCRIPCION DE MEDIDAS DE RESULTADO.....</b>	<b>18</b>
<b>10. DESCRIPCION DE METODOLOGIA.....</b>	<b>22</b>
<b>11. DESCRIPCION DE LAS ETAPAS Y VISITAS.....</b>	<b>22</b>
<b>12. ANALISIS ESTADISTICO.....</b>	<b>27</b>
<b>13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....</b>	<b>27</b>
<b>14. ASPECTOS ETICOS.....</b>	<b>27</b>
<b>15. RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>16. DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>17. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>18. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>46</b>
<b>18. ANEXOS.....</b>	<b>48</b>

**TITULO:****ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD ENTRE LA MOLECULA ORIGINAL Y LA GENÉRICA DE OXCARBAZEPINA EN EL CONTROL DE NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.****1. ANTECEDENTES:**

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), La Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas (ICES) y Epilepsias y Crisis Epilépticas (ICE), la epilepsia se define como una enfermedad que se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas no provocadas, presumiblemente debidas a una excitabilidad anormal de las células cerebrales que predisponen a una condición duradera de producción de crisis convulsivas <sup>(1-3)</sup>. La crisis epiléptica se define como un suceso transitorio de signos y/o síntomas asociado a una actividad neuronal sincrónica en el cerebro. <sup>(1)</sup>

Las epilepsias han sido clasificadas según la ILAE en dos grandes grupos: Parciales y generalizadas, de las cuales las más frecuentes son las crisis parciales, que representa hasta un 60% de las crisis. Se necesita llevar al lector a este punto porque es importante justificar el trabajo ante la gran cantidad de pacientes que toman tratamiento.

De los pacientes con epilepsia, 80% del total mejoran con tratamiento médico, generalmente con un solo antiepiléptico de elección; sin embargo, existe un 20% de casos que no responden de una forma adecuada al manejo antiepiléptico.

Diversos estudios que se han realizado a nivel mundial reportan una prevalencia de epilepsia refractaria en todas las edades que va desde el 10 hasta 30%, con una prevalencia promedio de 20%, es decir, que hasta 3 de cada 10 niños con epilepsia tienen este problema. <sup>(2,4)</sup> Se ha reportado que una de las principales causas en países latinoamericanas es debida a la suspensión de los medicamentos por cuestiones económicas, y esto ha generado la utilización de medicamentos genéricos, que aún se desconoce la eficacia en ensayos clínicos. Existe una controversia en el papel de la prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos en pacientes con epilepsia. Esto hace indispensable realizar estudios comparativos entre medicamentos originales y genéricos

en población pediátrica, con la finalidad de poder establecer una vía alterna de tratamiento seguro para estos pacientes.

Se considera un medicamento “genérico” aquel que ha demostrado una ‘similitud esencial’ con el medicamento original o de ‘marca’, y que puede comercializarse a menor precio, porque sus fabricantes se ahorran los estudios de investigación y registros originales <sup>5</sup>.

En México, a los medicamentos genéricos se les ha denominado *medicamentos genéricos intercambiables* y se refiere a los equivalentes terapéuticos que contienen el mismo fármaco o sustancia activa, tienen equivalencia farmacéutica, la misma forma farmacéutica con la misma concentración y potencia, usan la misma vía de administración y han cumplido con las pruebas establecidas para demostrar que su perfil de disolución, biodisponibilidad u otros parámetros son iguales a las del medicamento innovador del que ha caducado su patente (artículo 2, fracción XIV, del *Reglamento de insumos para la salud*). Tales medicamentos se encuentran registrados en el *Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables* y tienen la leyenda y sello autorizado (GI) <sup>6</sup>. Sin embargo aunque se encuentran pocos estudios de comparación en el paciente adulto; en el paciente pediátrico, no se cuenta con esa información.

La prescripción de fármacos genéricos tiene factores favorables, el principal atributo es su bajo costo, la globalización de los nombres de los medicamentos (lo que evitaría confusiones, al especificar siempre el compuesto químico y la racionalización de los almacenes farmacéuticos. Sin embargo, también tiene desventajas: variaciones en la biodisponibilidad (lo que puede originar problemas en la eficacia y efectos adversos) <sup>6-8</sup>.

La velocidad y el grado de absorción pueden diferir, cuando las características físico-químicas (tamaño de las partículas, excipientes, etc.) de un fármaco genérico son diferentes de las del producto de marca determinando diferencias en las concentraciones plasmáticas, que pueden ser responsables de los efectos negativos en la eficacia o en la tolerabilidad del tratamiento, se consideran como desventajas también los problemas en la dosificación, mayor riesgo de impurezas en sus preparados, dificultades para identificar al fabricante o proveedores de genéricos ya dispensados, problemas en el proceso de sustitución de medicamentos de marca por genéricos, y la propia competencia de genéricos en el mercado que penaliza al mercado de las empresas farmacéuticas con

investigación propia (lo que supone un incentivo negativo para la innovación posterior) <sup>9</sup>,  
<sup>10</sup>.

En áreas terapéuticas concretas como en la Epilepsia se observan problemas únicos <sup>11</sup>. El estrecho índice terapéutico, la baja solubilidad y la farmacocinética no lineal de ciertos fármacos antiepilépticos (FAE), hacen que el intervalo de biodisponibilidad legalmente permitido, que hace a los genéricos aceptables en otras especialidades, se considere demasiado amplio para los FAE <sup>11</sup>.

La administración permite una diferencia de biodisponibilidad de  $\pm 20\%$  entre un fármaco genérico y un producto original. Puesto que no existe evidencia científica de que este intervalo de  $\pm 20\%$  (ni ningún otro) pueda tolerarse con inocuidad en el paciente con epilepsia, la Epilepsy Foundation of America recomendó establecer intervalos de bioequivalencia diferente para los FAE <sup>5</sup>.

Habitualmente las pruebas de biodisponibilidad se realizan mediante estudios de dosis únicas, lo que difiere de la práctica clínica habitual, en donde las concentraciones séricas en equilibrio estable generalmente son más altas que las concentraciones alcanzadas después de dosis única en voluntarios sanos. Además en los estudios de dosis única, es imposible detectar los problemas que se asocian con la acumulación de metabolitos, como puede ocurrir durante el tratamiento prolongado y con las variaciones farmacocinéticas en poblaciones especiales (niños ancianos), así como en pautas como politerapia. Independientemente de los argumentos que pudieran presentar el apoyo a nombre de marca o la prescripción de genéricos, hay razones para recomendar un estricto control sobre la coherencia de FAE, tanto genérico como original <sup>12</sup>. Se han realizado algunos estudios en adultos para determinar las ventajas y desventajas de la prescripción de los fármacos genéricos en epilepsia. Se revisan los estudios realizados para comparar la evolución de las crisis convulsivas, efectos adversos y niveles séricos de los fármacos en pacientes tratados con FAE originales y de marca genérica.

La mayoría de los estudios publicados son casos clínicos o series de casos en los que se reflejan la aparición de efectos adversos o descompensaciones clínicas (aumento de las crisis epilépticas) en el momento de la sustitución. Existen pocos estudios controlados en

los que, con aleatorización o sin ella, se comparen diferencias entre antiepilépticos genéricos y los originales o de marca. La mayoría de los trabajos se centran en los estudios de biodisponibilidad en grupos reducidos de pacientes, tras la sustitución programada de preparados de marca por genéricos o ensayos de diseño cruzado.

Collings J. y cols <sup>13</sup>. Determinaron la presencia de cambios en la incidencia de las crisis convulsivas o los efectos secundarios cuando se cambio de FAE original a genérico. Se identificaron 2285 personas con epilepsia que iniciaron tratamiento para la epilepsia ya sea con carbamacepina, valproato de sodio o difenhidantoina, se les envió un cuestionario, se entrevistaron a los pacientes en los que en los dos últimos años habían decidido cambiar el fármaco original por un genérico. 1333 (58.8%) de las personas con las epilepsia respondió: 251% (18.7%) había experimentado un cambio 27 (10.8%) reportaron problemas específicos, incluyendo descompensación, 25% (9.9%) problemas no especificados, 22 (8.8%) reportaron problemas, pero el seguimiento fue incompleto; 177 (70.5%) no reportaron problemas. El estudio sugirió que el ahorro de dinero por la prescripción de FAE genéricos es superado por ganar efectos negativos en la salud, incrementar el trabajo en la práctica general e incrementar los costos sociales.

Por otra parte, Rosenbaum DH, et al <sup>14</sup>. Hicieron un estudio comparativo de niveles séricos de Difenhidantoina original contra los niveles de Difenhidantoina de marca genérica, determinados en el mismo paciente evaluando la equivalencia biológica, los resultados reportaron que los niveles séricos fueron 22-31% más bajo durante el periodo de ingesta de antiepilépticos genéricos en comparación con los niveles séricos del antiepiléptico original. Los resultados se compararon con los reportados en la literatura, no se encontraron diferencias.

Hartley R y cols <sup>15</sup>. Reportan los resultados de la comparación de la biodisponibilidad de dos formulas: original y genérica de carbamacepina en 12 niños con epilepsia controlada. La disolución de la formula genérica (100 y 200 mg) tiende a ser mayor que la original en comprimidos. Sin embargo, la biodisponibilidad y la farmacocinética de la carbamazepina fue similar para ambos fármacos, el incremento de las crisis y los efectos adversos que se presentaron cuando los niños tomaron el fármaco genérico en lugar de la formula original, no pueden ser tomados en cuenta por las diferencias en la biodisponibilidad o la farmacocinética.

Oles y cols <sup>16</sup> reportan los resultados de un ensayo clínico aleatorio doble ciego cruzado para el estudio de bioequivalencia de un fármaco genérico contra un original de Carbamacepina, en 40 pacientes adultos epilépticos. Cada paciente recibió 90 días de tratamiento con el fármaco genérico o el original y placebo, que sustituyó la dosis habitual de los suplentes. El grupo A consistió de 20 pacientes libre de crisis por un tiempo de 5 meses a 2 años y los pacientes del grupo B tenían crisis convulsivas refractarias al tratamiento farmacológico. En el grupo A, cuatro pacientes tuvieron crisis convulsivas, 2 con el fármaco genérico y 2 con el fármaco original. En el grupo B el promedio de la frecuencia de crisis convulsivas fue de 0.25 por día para carbamazepina genérica y 0.22 por día para los pacientes tratados con carbamazepina de marca original. El promedio de la frecuencia de las crisis fue estadísticamente igual (en un 20% de diferencia, p inferior a 0.05). Las áreas bajo la curva fueron estadísticamente iguales (en un 20% de diferencia, p inferior a 0,05). La carbamazepina original y la genérica tuvieron una bioequivalencia y eficacia igual.

En otro estudio Aldenkamp AP y Cols <sup>17</sup>. Realizaron un estudio cuyo objetivo fue valorar la farmacocinética y los efectos adversos del cambio entre la formula genérica y original de Carbamacepina (CBZ). Fue un ensayo clínico aleatorizado abierto, cruzado, donde se incluyeron 12 pacientes con monoterapia. Se compararon tres diferentes formulas, una original y dos genéricas, la valoración del aspecto cognitivo fue realizado al inicio y tres días después de la prueba cruzada. El área bajo la curva y un número de propiedades farmacocinéticas (curva diaria de concentración sérica, cambios en la concentración sérica (score delta), no hubo diferencias entre las tres formulas de carbamazepina. Con respecto al resultado de las puntuaciones de la valoración del perfil cognitivo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas. Los cambios entre las formulas genéricas estudiadas y la formula original de Carbamacepina no tuvieron diferencias importantes, sin embargo, estos resultados no son necesariamente válidas para otras marcas genéricas u otros antiepilépticos o bien para fármacos genéricos utilizados con politerapia.

Por otra parte, encontramos en la literatura opiniones de los expertos con respecto al uso o no de antiepilépticos de marca genérica. La American Academy of Neurology

recomendó en 1990 no realizar dichos cambios a no ser que fuera 'medicamente necesario' y aconsejó un estrecho control de los niveles plasmáticos y la evolución clínica. Por otra parte, la mayoría de las encuestas manifestaron que los neurólogos están en contra de la sustitución y desconfían de los criterios de las agencias reguladoras para su autorización, Epilepsy Foundation recomienda que el paciente tenga el conocimiento suficiente del cambio antiepiléptico realizado, tanto si se sustituye la especialidad genérica por el producto de marca, o bien si se sustituye un genérico por otro.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El cambio de los fármacos antiepilépticos originales por los genéricos intercambiables, como terapia de las crisis convulsivas en epilepsia ha tenido un auge importante en la última década, reportándose en diversos estudios que son eficaces y seguros en el control de las crisis, con niveles séricos adecuados y con una mejoría evidente tanto en la frecuencia como en la intensidad de las crisis.

Se han utilizado diferentes antiepilépticos tanto originales como genéricos en el manejo de la epilepsia, sin haber hasta ahora un estudio en nuestro país que demuestre la equivalencia o diferencia en estos grupos de fármacos en el control de las crisis convulsivas en los pacientes pediátricos.

En base a esta situación la pregunta de investigación que se formulo fue:

¿La oxcarbazepina de marca genérica intercambiable (Deprectal) tendrá la misma eficacia y seguridad que la molécula original de Oxcarbazepina (Trileptal) como terapia en niños con epilepsia parcial de reciente diagnóstico?

### **3. JUSTIFICACION:**

Uno de los principales motivos de refractariedad en el control de las crisis epilépticas en la población pediátrica latinoamericana es la falta de administración de los medicamentos, por motivos económicos. Utilizando como alternativa fármacos antiepilépticos genéricos, por su bajo costo. Sin embargo, aún no existen datos ni estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad de estas moléculas en el control de las crisis epilépticas en población pediátrica. Consideramos de suma importancia, poder demostrar si estos

tratamientos pueden resultar una opción farmacológica óptima, lo cual aseguraría un mejor apego y control de las crisis de los pacientes en países en vías de desarrollo.

#### **4. HIPOTESIS:**

La Oxcarbazepina de marca genérica intercambiable (Deprectal) en comparación con la molécula original de Oxcarbazepina (Trileptal) no muestra diferencias en la eficiencia y seguridad en el control de pacientes pediátricos con epilepsia.

#### **5. OBJETIVOS:**

##### **5.1 Objetivo General:**

Comparar la eficacia y seguridad de la OXC genérico intercambiable (Deprectal) en comparación con la sustancia original de OXC (Trileptal) en el uso de los pacientes pediátricos con epilepsia parcial de reciente diagnóstico en niños tratados en el Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

##### **5.2 Objetivos Específicos:**

1. Establecer el control de crisis epilépticas a través de la frecuencia y duración de las crisis en cada grupo de tratamiento.
2. Establecer que grupo de estudio presenta reacciones adversas con la administración del tratamiento con la Oxcarbazepina.
3. Establecer los niveles séricos de Oxcarbazepina de los pacientes tratados con Oxcarbazepina original y los tratados con la fórmula genérica.

## **6. METODOLOGIA:**

**LUGAR:** El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez que es un Instituto de tercer nivel de atención, dependiente de la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

**6.1 DISEÑO DE ESTUDIO:** Ensayo clínico.

**6.2 TIPO DE ESTUDIO:** Experimental, analítico, prospectivo y longitudinal.

**6.3 UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE MUESTRA**

**6.3.1 UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL:**

El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido de Junio del 2009 a Junio del 2010.

**6.3.2 POBLACION:**

Se estudiaron aquellos pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia que ingresaron al departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**6.3.3 UNIDADES DE OBSERVACION:**

Pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia parcial y epilepsia parcial secundariamente generalizada que iniciaron tratamiento farmacológico con antiepiléptico: Oxcarbazepina.

**6.3.4 METODO DE MUESTREO:**

Muestreo aleatorizado, por la técnica de bloques balanceados, y posteriormente enlistada a través de una tabla de números aleatorios.

**6.3.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Como se ha comentado anteriormente no existen reportes en la literatura para demostrar equivalencia o no inferioridad de un fármaco antiepiléptico genérico con respecto a la molécula original en niños con epilepsia, por lo que se consideró realizar un estudio piloto. El grupo piloto esta constituido por dos grupos:

<b>Grupo A:</b>	15 pacientes OXCBZ molécula original: Trileptal
<b>Grupo B:</b>	15 pacientes OXCBZ molécula genérica intercambiable Deprectal

## **6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

### **6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes hombres y mujeres de 2 años a 16 años de edad con diagnóstico de epilepsia parcial y parcial secundariamente generalizada, de acuerdo a los criterios de la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) candidatos a inicio de tratamiento con Oxcarbazepina.
- Diagnóstico de epilepsia de reciente diagnóstico (1 mes).
- Peso corporal mayor a 10 Kg.
- Sin antecedentes de utilización de medicamentos antiepilépticos.
- Consentimiento informado por escrito firmado y fechado por el paciente y por sus padres o tutores.

### **6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con epilepsia secundaria a enfermedades crónicas o degenerativas.
- Niños que presentaran una enfermedad aguda activa que requiriera tratamiento o que tuvieran un trastorno médico concomitante serio incompatible con la participación en el estudio, (según la opinión del investigador).
- Pacientes con enfermedades sistémicas, metabólicas, endocrinológicas, hepáticas, enfermedades gastrointestinales o renales.
- Que el paciente tuviera una hipersensibilidad conocida a los fármacos en estudio o a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes que no pudieran cooperar o cumplir con el protocolo o el seguimiento.
- Haber usado cualquier fármaco de investigación dentro de los 30 días previos a este estudio.

- Síndromes epilépticos edad-dependientes, a excepción de la Epilepsia Benigna de Rolando.

#### **6.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes que deseen salir del protocolo.
- Pacientes que presenten epilepsia refractaria a Oxcarbazepina con la fórmula original o genérica y se requiera administrar un segundo antiepiléptico.
- Pacientes que presenten Estado epiléptico.
- Pacientes que no acudieran a más de dos citas de control.
- Pacientes que presentaran niveles séricos subterapéuticos de Oxcarbazepina fórmula original o genérica y que persistiera durante un periodo mayor a tres meses.
- Paciente con ausencia o pobre apego al tratamiento.

### **7. DESCRIPCION DE VARIABLES:**

#### **7.1 VARIABLES DEPENDIENTES:**

##### **Control de crisis.**

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de análisis: Presente o ausente.

##### **Efectos adversos.**

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de análisis: Presencia o ausente.

##### **Niveles séricos de Oxcarbazepina.**

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: de razón

Unidad de análisis: µg//Ml

## 7.2 VARIABLES INDEPENDIENTES:

### **Tipo de molécula del antiepiléptico:**

Categoría: cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de análisis: original, genérica.

### **Dosis del fármaco antiepiléptico**

Categoría: cuantitativa

Escala de medición: de intervalo

Unidad de análisis: mg/kd/día

## 8. DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES:

**Crisis convulsivas:** Se refiere A una manifestación clínica presumiblemente que resulta de una anormal y excesiva descarga neuronal cerebral. La manifestación clínica consiste en un fenómeno repentino y transitorio el cual puede incluir alteraciones de la conciencia. Se considerara control de crisis a la presencia o ausencia de crisis convulsivas. Variable cualitativa nominal dicotómica.

**Evento adverso:** Significa cualquier suceso clínico que se experimente y sea indeseable para el paciente durante el estudio, ya sea que se considere o no como relacionado con el producto de investigación. Esto incluye exacerbaciones de trastornos preexistentes. Variable cualitativa nominal dicotómica.

**Nivel sérico:** Es un examen de sangre para medir la cantidad de Oxcarbazepina en el organismo, los niveles séricos de la oxcarbazepina deben estar entre 4 a 12 mg/l, el mismo que debe tomarse 1 hora antes de la dosis de la mañana. Es una variable cuantitativa continua.

**Edad:** Se refiere al tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta la actualidad. Número de años y meses, que tiene un niño hasta el momento actual del estudio. Es una variable de tipo cuantitativa discreta.

**Sexo:** Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Nominación como masculino y femenino a través del aspecto externo. Variable cualitativa nominal dicotómica.

**Antiepiléptico genérico intercambiable:** Se considera un “antiepiléptico genérico” aquel que ha demostrado una ‘similitud esencial’ con el medicamento original o de ‘marca’, y que puede comercializarse a menor precio, porque sus fabricantes se ahorran los estudios de investigación y registros originales. El fármaco genérico que se utilizará en el protocolo cumple con la NOM Mexicana: 638M2004 Reg. Núm. 638M2004 S.S.A IV KEAR-04360201421/R2004/IPPA. Variable cualitativa nominal dicotómica.

## **9. DESCRIPCION DE MEDIDAS DE RESULTADO:**

### **9.1 EFICACIA PARA AMBOS GRUPOS: OXCARBAZEPINA ORIGINAL (TRILEPTAL) VS OXCARBAZEPINA GENERICA INTERCAMBIABLE (DEPRECTAL).**

#### **Eficacia (Presencia o no de Crisis convulsivas parciales de acuerdo a la clasificación clínica de la ILAE):**

El criterio primario para eficacia es la frecuencia de crisis, dado que es un estudio con monoterapia se consideraron dos variables primarias para valoración de ésta:

1. El tiempo de permanencia en el estudio que valoró la efectividad (es decir, que valoró conjuntamente la eficacia y la tolerabilidad).
2. Una valoración específica de la eficacia:
  - Porcentaje de pacientes que estuvieron seis meses libres de crisis: número de crisis registradas en un total de ocho visitas, es decir, seis meses.
  - Tiempo hasta la primera crisis después de haberse controlado: El tiempo en días que ocurrió desde la última crisis hasta que apareció una recaída.
  - Tiempo hasta la supresión del tratamiento por falta de eficacia: tiempo en días desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión de éste por falta de remisión de las crisis convulsivas.

Las variables secundarias fueron:

- La gravedad de las crisis: en las que se incluyeron:

- Tipo de crisis: parciales simples, parciales complejas, parciales secundariamente generalizadas.
- Frecuencia de las crisis.
- Niveles plasmáticos de anticonvulsivante: oxcarbazepina.
- Ritmos de sueño vigilia en las crisis.
- La relación de la eficacia con las concentraciones plasmáticas: se describió la relación que existe entre el control total de las crisis y la concentración plasmática de la oxcarbazepina.
- Los cambios del patrón de crisis: los cambios observados con respecto a las características clínicas, intensidad y frecuencia de las crisis convulsivas (se solicitó a los padres y tu tutores que reportaran estos cambios en el calendario de crisis).

La respuesta esperada fue la ausencia total de crisis convulsivas o reducción del número e intensidad de las crisis convulsivas. Las cuales se midieron en número de crisis por mes, con el registro del calendario de crisis por mes que se otorgó al padre o tutor del paciente.

La respuesta de los pacientes en los que si hubo cambio en la frecuencia y duración de las crisis fue:

**Excelente:** Control total de las crisis epilépticas.

**Muy buena:** Control de las crisis epilépticas en más del 75% de su inicio (considerando el número de crisis convulsivas basal).

**Buena:** cuando al alcanzar dosis altas terapéuticas y niveles séricos terapéuticos de oxcarbazepina en ambos grupos, sin efectos secundarios hubiera una disminución entre el 75 y el 50% de las crisis.

**Regular:** cuando al alcanzar dosis altas terapéuticas y niveles séricos terapéuticos de oxcarbazepina en ambos grupos, sin efectos secundarios hubiera una disminución menos del 50% de las crisis.

**Nula:** cuando al alcanzar dosis altas terapéuticas y niveles séricos terapéuticos de oxcarbazepina en ambos grupos, sin efectos secundarios no hubiera remisión o disminución en la frecuencia de las crisis y/o que se incrementaran.

**Características del trazo de Electroencefalograma:** Se clasificaron las anormalidades basales de los trazos EEG de acuerdo al porcentaje de la anormalidad en el trazo, tipo de grafoelemento, voltaje y grado de disfunción basal, para cada grupo de pacientes. Las

variables EEG fueron cuantificadas y valoradas por un Electrofisiólogo que estuvo cegado al cual grupo de fármaco que pertenecía cada paciente.

## **9.2 SEGURIDAD PARA AMBOS GRUPOS: OXCARBAZEPINA ORIGINAL (TRILEPTAL) VS OXCARBAZEPINA GENERICA INTERCAMBIABLE (DEPRECTAL)**

Aspectos generales: Se consideró el momento en que aparecieron las reacciones adversas. Los efectos adversos se caracterizaron en dosis dependientes o idiosincráticos. Se vigilaron los efectos adversos relacionados con el mecanismo de acción, así como los efectos en el SNC, hepáticos y hematológicos, estos se vigilaron a través del registro de efectos adversos en el diario de crisis, y a través de la monitorización de los NS del antiepiléptico, así como la toma de estudios de laboratorio en el que se monitorizó BH, PFH, ES.

Los efectos adversos específicos de la Oxcarbazepina que se vigilaron estrechamente fueron: fatiga, náusea, vómitos, dolor de cabeza, vértigos, visión borrosa. Por laboratorio como se comentó se vigilaron los niveles de electrolitos séricos específicamente Na ya que se puede presentar hiponatremia (en 2,7% de los pacientes). Algunos de estos efectos secundarios (como el dolor de cabeza) son más pronunciados poco después de que se tome una dosis y tienden a disminuir con el paso del tiempo (por lo general 60-90 min). Por lo que esto se mencionó a los padres y/o tutores y a los pacientes. Si estos efectos no disminuyeran, persistieran o si se considerara dar tratamiento sintomático, se tomó en cuenta la posibilidad de retirar al paciente del protocolo en caso de no responder al manejo.

## **10. DESCRIPCION DE METODOLOGIA.**

### **10.1 Selección de Pacientes:**

Se ingresaron a todos los pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 2 y 16 años, al departamento de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Epilepsia parcial o epilepsia parcial secundariamente generalizada de reciente diagnóstico, que cumplieron con los criterios de selección para el protocolo.

Una vez firmada la carta de consentimiento, se aleatorizaron a los pacientes por medio de una tabla de números aleatorios y se decidió el grupo al que pertenecían, ya fuera al de la molécula original (Grupo A) o al de la molécula genérica (Grupo B).

#### **10.2 Identificación del paciente:**

A cada paciente que cumplió con los criterios de elegibilidad y que se incluyó en el estudio se le asignó un número de estudio secuencial. El número consistió de un número de identificación de tres dígitos, esto se realizó en cada grupo de tratamiento. El equipo de investigación mantuvo un registro de todos los pacientes que se seleccionaron e incluyó las razones para excluir a los participantes potenciales.

Una vez que ingresó el paciente, se le entregó su calendario de crisis y hoja de eventos adversos, así mismo, el médico investigador entregó la cantidad de medicamento calculado para el tiempo entre la entrega del medicamento y la siguiente visita.

#### **10.3 Información a los padres o tutores para cumplimiento del protocolo:**

Los padres o cuidadores de los niños fueron capacitados en la consulta externa de sobre la forma adecuada para la administración del medicamento, y se les hicieron los responsables de administrar el medicamento. Los pacientes del estudio tomaron los fármacos sobre una base de paciente externo. Se les solicitó a los pacientes que trajeran su calendario de crisis, así como, los frascos de los fármacos en estudio a cada visita, para que el coordinador del estudio pudiera realizar el conteo de tabletas o de la solución, para monitorear el cumplimiento con el tratamiento. Se consideró que los pacientes no cumplían de forma adecuada si devolvían menos del 85% de la dosis total de cada uno de los fármacos en estudio. Las razones de la falta de cumplimiento se documentó en el registro médico del paciente y se registró en la hoja de comentarios correspondiente.

#### **10.4 Seguimiento de los pacientes:**

Se llevó el seguimiento y control de los pacientes mediante visitas programadas con evaluación de los calendarios de crisis, reporte de efectos adversos y cuestionario de calidad de vida para el paciente con epilepsia, así como, control de Electroencefalograma, toma de niveles séricos de Oxcbz, y estudios de laboratorio.

El estudio consistió de cuatro etapas con un total de ocho visitas, en las que se incluyeron la etapa basal (visita 0): un periodo de selección de pacientes e inicio de tratamiento, etapa 2 en la que se hizo el incremento gradual del fármaco (1er mes) y la etapa 3, en las que se incluyeron las visitas 5, 6, 7, 8 y 9 de seguimiento (6 meses) y etapa 4 o parte final del estudio.

Se consideró hacer las visitas cada mes, para lograr una mejor administración de los fármacos a los pacientes, así mismo minimizar el número de eventos adversos que se pudieran presentar, reducir el número de abandonos de tratamiento y proporcionar las mejores condiciones para disminuir la intensidad de los efectos secundarios que se llegarán a presentar.

Un mes después de haber cumplido los 6 meses de tratamiento, se evaluó el estado del paciente en relación a la frecuencia y duración de las crisis convulsivas. El paciente debía cumplir con un total de 8 visitas.

## **11. DESCRIPCION DE LAS ETAPAS Y VISITAS:**

El estudio consta de 4 etapas: 8 visitas.

**Etapa 1:** Etapa basal (Visita 1).

**Visita 1** Inicio de Tratamiento. .

Una persona designada del equipo de investigación del protocolo, entrevistó a los pacientes para establecer su elegibilidad para inclusión en el estudio.

- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Se obtuvo información demográfica del paciente: historia clínica pediátrica y neurológica.
- Obtención de los antecedentes de medicamentos 2 semanas antes (cualquier fármaco administrando).
- Realización de una exploración física que incluyó: peso, talla, *habitus* externo, piel, cabeza, corazón, pulmones, abdomen, extremidades.
- Exploración neurológica.
- Se realizó un nivel de escala para ver nutrición o sus defectos dentro del mismo.
- Medición de signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y presión arterial, después de estar sentado en reposo durante por lo menos 5 minutos.

- Toma de muestras de sangre para estudios de laboratorio: Biometría hemática: leucocitos con diferencial, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, CMHC, plaquetas, Electrolitos séricos: Na, K y Calcio, Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, Pruebas de función hepática: BT, BI, BD, TGO, TGP, FA, DHL, colesterol, Proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina.
- Se verificó que contara con estudio de electroencefalograma y de imagen (TAC o Resonancia magnética de Cráneo), de no ser así se programaron dichos estudios.
- Se otorgó un calendario para registro de crisis y reporte de reacciones adversas.

### INICIO DE TRATAMIENTO:

#### TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS.

Los pacientes fueron asignados a través de una tabla de números aleatorios a dos grupos:

<b>Grupo A:</b>	Niños con epilepsia parcial que iniciaron tratamiento con Oxcarbazepina molécula original (Trileptal)
<b>Grupo B:</b>	Niños con epilepsia parcial que iniciaron tratamiento con Oxcarbazepina molécula genérica intercambiable (Deprectal)

La distribución de los pacientes en tres grupos de tratamiento se realizó a partir de una tabla de aleatorización por la técnica de bloques balanceados, y posteriormente enlistada a través de una tabla de números aleatorios (Tabla obtenida de: Dawson-Sanders B, Trapp RG. Bioestadística médica, 2ª. Edición. Manual Moderno, 1999, pp.343

03	05	01	02	04
A	B	A	A	A
A	A	B	A	B
B	A	A	B	B
B	B	A	A	A

**Grupo A: OXCBZ molécula original**

**Grupo B: OXCBZ molécula genérica**

## DOSIS DE MEDICAMENTO:

La Oxcarbazepina original (Trileptal) y genérica intercambiable (Deprectal) se inició a una dosis de 10 mg/kg/día dividida en dos dosis al día y se fue ajustando paulatinamente durante las siguientes dos semanas para mantener una dosis promedio entre 20-25 mg/kg/día, el incremento de la dosis del fármaco se hizo semanalmente: 10 mg/kg/día.

<b>A:</b>	<b>Grupo</b> OXCBZ molécula original (Trileptal), 10 mg/kg/día vía oral dosis inicial y con incrementos titulados hasta una dosis promedio de 25 mg/kg/día, b.i.d.
<b>Grupo B</b>	OXCBZ molécula genérica intercambiable (Deprectal), 10 mg/kg/día vía oral dosis inicial y con incrementos titulados hasta una dosis promedio de 25 mg/kg/día, b.i.d.

Las presentaciones del fármaco fueron:

- 1.- OXCBZ molécula original (Trileptal), tabletas de 300 mg, 1 caja con 10 tabletas.
- 2.- OXCBZ molécula genérica intercambiable (Deprectal), tabletas de 300 mg, 1 caja con 20 tabletas.
- 3.- OXCBZ molécula original (Trileptal), suspensión 1 ml=60 mg, 1 frasco con 100 ml.
- 4.- OXCBZ molécula genérica intercambiable (Deprectal), suspensión 1 ml=60 mg, 1 frasco con 100 ml.

En ambos grupos, el inicio del tratamiento, la titulación y la dosis máxima fue la misma.

Para los niños que tuvieran dificultad para tragar grageas, se calculó la dosis de Oxcarbazepina en presentación de suspensión (1 ml= 60 mg, frasco de 100 ml).

### **Etapas 2: Ajuste al alza**

**Visita 2:** Se hizo con una diferencia de dos semanas en las que se vigiló el ajuste al alza del fármaco (ajuste de dosis) para ambos grupos.

Este ajuste de dosis fue realizado por el investigador durante las primeras dos semanas de tratamiento, y después fue modificada dependiendo de las condiciones de cada uno de los pacientes, de la eficacia y la tolerancia de cada uno de ellos.

- Se realizó en ambas visitas exploración física general y neurológica.
- Medición de signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y

presión arterial, después de estar sentado en reposo durante por lo menos 5 minutos.

- Revisión y reporte de los resultados de laboratorio
- Revisión y reporte de estudios de Electroencefalograma y de imagen para los pacientes a los que se les programo dichos estudios.
- Revisión del calendario de crisis y reporte de reacciones adversas.
- Registro del numero de tabletas tomadas y conteo de numero de tabletas restantes.
- Registro de medicamentos concomitantes.

En caso de que un paciente no tolerara de manera adecuada el medicamento, se hicieron los ajustes necesarios para ver la tolerancia. De no tolerar el medicamento, se realizó un cambio a otros medicamentos de estudio. En caso de que el paciente presentara descontrol de las crisis o no se observara una mejoría clínica (calificada como una disminución igual o mayor a la reducción del 50% de las crisis) se agregó otro medicamento de primera elección como el ácido valproico, y se inició otra fase de estudio y de seguimiento en la consulta.

**Visita 3:** Esta visita fue al mes de haber iniciado el tratamiento, para ésta visita se esperó que los pacientes de ambos grupos ya tuvieran la dosis máxima propuesta.

- Se llevó a cabo la toma de signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y presión arterial.
- Exploración física general y neurológica.
- Toma de muestras de sangre para estudios de laboratorio: Biometría hemática: leucocitos con diferencial, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, CMHC, plaquetas, Electrolitos séricos: Na, K y Calcio, Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, Pruebas de función hepática: BT, BI, BD, TGO, TGP, FA, DHL, colesterol, Proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina y niveles séricos de Oxcarbazepina.
- Revisión del calendario de crisis y reporte de reacciones adversas.
- Registro de la cantidad de solución o del numero de tabletas tomadas y conteo de numero de tabletas restantes o solución restante.
- Registro de medicamentos concomitantes

### **Etapas 3: Periodo de evaluación**

**Visitas: 4, 5, 6 y 7 :** Estas visitas se realizaron con un periodo de un mes entre cada una.

En cada visita se realizó:

- Toma de signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y presión arterial.
- Exploración física general y neurológica.
- Revisión del calendario de crisis y reporte de reacciones adversas.
- Registro de la cantidad de solución o del numero de tabletas tomadas y conteo de numero de tabletas restantes o solución restante.
- Registro de medicamentos concomitantes

**Para las visitas 5 y 7 (3 y 6 meses posterior al inicio del tratamiento)**

- Toma de muestras de sangre para estudios de laboratorio: Biometría hemática: leucocitos con diferencial, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, CMHC, plaquetas, Electrolitos séricos: Na, K y Calcio, Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, Pruebas de función hepática: BT, BI, BD, TGO, TGP, FA, DHL, colesterol, Proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina y niveles séricos de Oxcarbazepina.
- Control de Electroencefalograma.

**Etapa 4: Fin del estudio**

**Visita 8** Visita de Terminación

- Toma de signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura y presión arterial.
- Exploración física general y neurológica.
- Revisión del calendario de crisis y reporte de reacciones adversas.
- Registro de la cantidad de solución o del numero de tabletas tomadas y conteo de numero de tabletas restantes o solución restante.
- Registro de medicamentos concomitantes
- Toma de muestras de sangre para estudios de laboratorio: Biometría hemática: leucocitos con diferencial, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM, CMHC, plaquetas, Electrolitos séricos: Na, K y Calcio, Química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, triglicéridos, Pruebas de función hepática: BT, BI, BD, TGO, TGP, FA, DHL, colesterol, Proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina y niveles séricos de Oxcarbazepina.

## **12. ANALISIS ESTADISTICO:**

### **12.1 GENERACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS**

Cuando se reclutaron las hojas de registro de datos de cada paciente, se realizaron verificaciones para detectar errores electrónicos y errores lógicos para identificar valores faltantes, incorrectos y/o fuera del rango. Se mencionaron las discrepancias en las hojas de registro y se resolvieron internamente o se investigó con los datos del paciente en forma específica para su resolución. Las hojas e registro de investigación se guardaron por el equipo de investigación para proporcionar documentación de todos los datos de los pacientes del estudio y cambios en la base de datos.

### **12.2 ESTADISTICA DESCRIPTIVA:**

Para las variables demográficas:

- Variables Cuantitativas: Frecuencias, medidas de tendencia central (Media) y medidas de dispersión (desviación estándar).
- Variables Cualitativas: Frecuencias y proporciones.

### **12.3 ESTADISTICA INFERENCIAL:**

- Determinación del riesgo relativo (RR), es decir, el riesgo de no responder en los pacientes sometidos a la terapia experimental con relación al de los pacientes en el grupo control:  $Y/X=$

## **13. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:**

En el proyecto se utilizaron agentes biológicos: muestras clínicas de sangre, suero y plasma, las cuales se procesaron en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, para la determinación. Se generaron residuos peligrosos biológicos infecciosos (RPBI), sin embargo se llevó a cabo su inactivación.

## **14. ASPECTOS ETICOS:**

El estudio implica una investigación con riesgo mayor. Se les informó y explicó la naturaleza del estudio a los padres o tutores del paciente y se les pidió su consentimiento informado. Con respecto al procedimiento de la toma de muestra sanguínea se comentó que el riesgo es inherente al procedimiento (dolor en sitio de la punción, sagrado leve, proceso infeccioso).

El presente proyecto fue sometido a evaluación por el comité de Bioética del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## 15. RESULTADOS

Fueron captados 27 pacientes en la consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” entre junio de 2009 y junio de 2010. Se excluyeron 5 pacientes que no se dispuso de la información al final del estudio por falta de seguimiento en la consulta externa. Finalmente, 22 pacientes completaron las consultas de seguimiento y tratamiento.

El 55% era de sexo masculino, el 45% de sexo femenino. El rango de edad estuvo comprendido entre los 2 años a los 13 años de edad. El rango de edad de inicio de las crisis convulsivas fue desde los 6 meses de edad hasta los 13 años de edad.

Las crisis convulsivas mas frecuentes fueron las crisis parciales complejas con un frecuencia de 73%, parciales simples 18% y secundariamente generalizadas 9%. Existió control de las crisis en 68% de los pacientes.

El 31.81% de los efectos adversos comunicados se consideró relacionado con el medicamento en estudio y se clasificaron como leves por lo cual no se suspendió el tratamiento.

Los pacientes fueron distribuidos a partir de una tabla de aleatorización por la técnica de bloques balanceados, y posteriormente enlistada a través de una tabla de números aleatorios en dos grupos conformados por 11 pacientes comprendidos entre las edades de 2 a 16 años.

En el grupo que fue tratado con la molécula original de OXC (**Trileptal**) estuvo constituido por 7 varones (63,6%) y 4 mujeres (36,4%). El rango de edad estuvo comprendido entre los 2 años 7 meses y los 13 años de edad, con un promedio de de 7 años 8 meses y una DE de  $\pm 3.02$ .

En relación a los estudios de imagen y EEG, 7 pacientes presentaban una IRM normal (63.6%), 4 pacientes presentaban una IRM anormal (36.4%), respecto al estudio de EEG 9 presentaban EEG anormal (81.8%) y solo 2 presentaban EEG normal (18.2%). Dichos estudios se solicitaron en la primera cita, no pudiendo repetirse los mismos por cuestiones económicas del paciente.

El inicio de las crisis se presentó en un rango de 1 año 6 meses a los 10 años, con una media de edad de 64 meses y un DE 33 meses.

El tipo de crisis que presentaron más frecuente fueron las crisis parciales complejas en 8 pacientes (72.7%), parciales simples en 2 paciente (18.1%) y las crisis parciales secundariamente generalizadas en 1 paciente (9.1%).

Hubo control de crisis en 9 pacientes (81.82%) y 2 pacientes aun presentaron crisis convulsivas (18.18%).

En cuanto a las reacciones adversas 8 pacientes (72.72%) no presentaron ningún tipo de reacción adversa y 3 pacientes (27.28%) presentaron reacciones adversas consistentes en somnolencia.

Los niveles séricos que se obtuvieron con una dosis media de 20 mg/kg/día se encuentra dentro los niveles séricos terapéuticos, con un valor mínimo de 5,7 mg/l y un valor máximo de 8,2 mg/l, con un promedio de 6,93 con un DE de  $\pm 0,81$ .

En el grupo que recibió tratamiento con la molécula genérica de la OXC (**Deprectal**), estuvo conformado por 5 varones (46%) y 6 mujeres (54%). El rango de edad estuvo comprendido entre los 2 años y los 10 años de edad, con un promedio de de 5 años 8 meses y una DE de  $\pm 2.45$ .

De igual manera los estudios de imagen y EEG se realizaron al inicio del tratamiento antiepiléptico, 8 pacientes presentaban una IRM normal (72.7%), 3 pacientes presentaban una IRM anormal (27.3%), respecto al estudio de EEG 8 presentaban EEG anormal (72.7%) y solo 3 presentaban EEG normal (27.3%).

El inicio de las crisis se presentó en un rango comprendido entre los 3 años de edad y los 10 años de edad, con una media de edad de 60 meses y un DE 37 meses.

En relación al tipo de crisis que nuestros pacientes presentaron: 1 paciente presentó epilepsia parcial secundariamente generalizada (9.1%), 2 epilepsia parcial simple (18.2%) y 8 epilepsia parcial compleja (72.7%).

Hubo control de crisis en 6 pacientes (54.54%) y 5 pacientes aun presentaron crisis convulsivas (45.46%).

En cuanto a las reacciones adversas 7 pacientes (63.64%) no presentaron ningún tipo de reacción adversa y 4 pacientes (36.36%) presentaron reacciones adversas consistentes en somnolencia, cefalea, mareos y temblor, de estos 1 (9.1%) solo paciente presentó somnolencia, 1 (9.1%) somnolencia y mareo, 1 (9.1%) somnolencia y temblor y 1 (9.1%) paciente presentó cefalea, mareo y temblor.

Los niveles séricos que se obtuvieron con una dosis media de 20 mg/kg/día se encuentra dentro los niveles séricos terapéuticos, con un valor mínimo de 4,5 mg/l y un valor máximo de 6,8 mg/l, con un promedio de 5,55 con un DE de  $\pm 0,99$ .

## **16. DISCUSION**

La oxcarbazepina es uno de los fármacos antiepilépticos más nuevos y tiene propiedades químicas similares a su compuesto de origen, la carbamazepina. Su uso está autorizado en varios países como monoterapia y terapia coadyuvante en control de crisis de comienzo parcial.

Los datos aportados en nuestro estudio muestran que a dosis terapéuticas (20mgKgdía) el control de las crisis fue mejor en el grupo en tratamiento con OXC de marca original sobre la genérica (82% versus 54%) respecto a la OXC de marca genérica. Sin embargo esta diferencia no fue significativamente significativa entre los dos medicamentos ( $p= 0.1697$ ).

Los efectos adversos se registraron en cada visita y los clasificamos como leve, moderado y severo. Cualquier efecto secundario clasificado como severo dio lugar a la interrupción inmediata del tratamiento, efectos adversos moderados provocaron la reducción de la dosis, mientras que los efectos secundarios clasificados como leves solamente se registraron.

Los efectos adversos de los dos tratamientos fue comparable, registrandose menos efectos secundarios con la OXC de marca original respecto a la OXC de marca genérica (27.28% versus 36.36%) respectivamente. De igual manera: no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.6471$ ).

Pruebas de laboratorio se realizaron en cada visita. No se observaron fluctuaciones importantes de los leucocitos, electrolitos séricos ni en los resultados de las pruebas de función hepática con ninguno de los dos medicamentos.

Además de las pruebas de laboratorio de rutina, la presión arterial y el pulso no presentaron cambios clínicos relevantes durante el tratamiento con ninguno de los antiepilépticos usados.

La concentración sérica promedio de la OXC marca original (Trileptal) fue de 6,93 con un DE  $\pm 0.81$  mayor en relación al promedio de la OXC de marca genérica (Deprectal) 5.55 con un DE de  $\pm 0,99$

De manera interesante se vio disminución de las crisis en ambos grupos, mayor en el grupo que uso el medicamento de marca original logrando mayores niveles séricos a dosis habituales, de igual manera este grupo presento menos efectos secundarios en relación al grupo que utilizó el medicamento de marca genérica.

Si bien, como se menciona, no existe diferencia estadísticamente significativa, esto podría deberse al reducido número de pacientes que se logro captar e iniciar este estudio piloto por lo que no descartamos la posibilidad de que existan diferencias significativas estadísticamente en caso de poderse realizar un estudio con una muestra mayor de pacientes. Además, esto da pie para realizar un estudio doble ciego, para comprobar la diferencia clínica específica.

Actualmente, no existen pruebas que indiquen la superioridad de un fármaco sobre el otro por lo que nuestro estudio abre una interrogante que deberá ser complementada con estudios con mayor número de pacientes y de mayor tiempo de seguimiento. Sin embargo, la tendencia mostrada en este estudio puede apoyar la idea de mantener como predilección de inicio como tratamiento de elección para pacientes con epilepsia parcial una molécula original.

## **17. CONCLUSION.**

La Oxcarbazepina es un antiepiléptico efectivo en el tratamiento de la epilepsia de comienzo parcial.

Los resultados de este estudio demostraron que existen diferencias, aunque no estadísticamente significativas, entre los medicamentos de marca original y genérica.

La OXC de marca original demostró ser mas efectiva y segura a dosis terapéuticas habituales, logrando mejores niveles séricos, en relación al medicamento de marca genérica.

Si bien la OXC de marca genérica logro controlar las crisis convulsivas, los niveles séricos de esta fueron menores en relación al medicamento de marca original, por lo que inferimos que requiere de mayor dosis para igualar los niveles séricos de los medicamentos de marca original.

La diferencia que se evidencio entre los niveles séricos de ambos medicamentos, sugiere que los niveles séricos están en relación directa al tipo de molécula utilizada y no así al individuo.

Se debe complementar nuestro estudio con ensayos clínicos a doble ciego para determinar la real magnitud del problema.

**Cuadro 1.** Distribución por sexo de pacientes en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Masculino</b>	12	54.5
<b>Femenino</b>	10	45.5
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 2.** Distribución por edad en meses del grupo en estudio

	Frecuencia	Porcentaje
24	1	4.5
31	1	4.5
36	2	9.1
38	1	4.5
48	1	4.5
51	1	4.5
60	2	9.1
63	1	4.5
69	1	4.5
72	2	9.1
74	1	4.5
84	1	4.5
88	1	4.5
91	1	4.5
96	1	4.5
108	2	9.1
120	1	4.5
156	1	4.5
Total	22	100.0

Media: 72 meses

Desviación estándar:  $\pm$  33 meses.

**Cuadro 3.** Distribución por edad en meses de inicio de las crisis convulsivas

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
6	1	4.5
8	1	4.5
18	1	4.5
28	1	4.5
30	1	4.5
36	1	4.5
42	1	4.5
48	3	13.6
54	1	4.5
66	1	4.5
72	2	9.1
77	1	4.5
84	2	9.1
96	1	4.5
97	1	4.5
108	1	4.5
120	2	9.1
Total	22	100.0

Media: 62 meses

Desviación estándar:  $\pm$  34 meses.

**Cuadro 4.** Distribución por tipo de crisis.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EPS</b>	4	18.2
<b>EPC</b>	16	72.7
<b>EPG</b>	2	9.1
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 5.** Distribución por control de crisis.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin crisis</b>	15	68.2
<b>Con crisis</b>	7	31.8
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 6.** Distribución por hallazgos en la RM de cráneo.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	15	68.2
<b>anormal</b>	7	31.8
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 7.** Distribución por hallazgo en el EEG.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	5	22.7
<b>anormal</b>	17	77.3
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 8.** Distribución por aparición de reacciones adversas.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ninguna</b>	15	68.2
<b>Somnolencia</b>	4	18.2
<b>Somnolencia y mareo</b>	1	4.5
<b>Somnolencia y temblor</b>	1	4.5
<b>Cefalea, mareo, temblor</b>	1	4.5
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 9.** Distribución por Niveles séricos.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
3.2	1	4.5
4.5	1	4.5
4.8	1	4.5
5.4	1	4.5
5.6	1	4.5
5.7	1	4.5
5.8	1	4.5
6	1	4.5
6.1	1	4.5
6.2	1	4.5
6.3	1	4.5
6.4	1	4.5
6.5	2	9.1
6.6	1	4.5
6.7	1	4.5
6.8	1	4.5
7.1	1	4.5
7.2	1	4.5
7.6	1	4.5
8.2	2	9.1
Total	22	100.0

Media: 6.2

Desviación estándar: 1.2

**Cuadro 10.** Distribución por tipo de Medicamento.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Trileptal</b>	11	50.0
<b>Deprectal</b>	11	50.0
<b>Total</b>	22	100.0

**Cuadro 11.** Distribución por sexo de pacientes tratados con OXC marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Masculino</b>	7	63.6
<b>Femenino</b>	4	36.4
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100.0</b>

**Cuadro 12.** Distribución por edad en meses de pacientes con OXC marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
31	1	9.1
36	1	9.1
38	1	9.1
60	1	9.1
69	1	9.1
72	1	9.1
74	1	9.1
79	1	9.1
96	1	9.1
108	1	9.1
156	1	9.1
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100.0</b>

Media: 74.5 meses.

Desviación estándar:  $\pm$  36.3 meses.

**Cuadro 13.** Distribución por edad en meses de inicio de las crisis convulsivas en pacientes tratados con OXC de marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
18	1	9.1
28	1	9.1
30	1	9.1
48	2	18.2
66	1	9.1
72	1	9.1
77	1	9.1
96	1	9.1
97	1	9.1
120	1	9.1
Total	11	100.0

Media: 64 meses.

Desviación estándar:  $\pm$  33 meses.

**Cuadro 14.** Distribución por tipo de crisis en paciente con OXC marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EPS</b>	2	18.2
<b>EPC</b>	8	72.7
<b>EPG</b>	1	9.1
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 15.** Distribución por control de crisis con OXC de marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin crisis</b>	9	81.8
<b>Con crisis</b>	2	18.2
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 16.** Distribución por hallazgos en la RM de cráneo en los pacientes tratados con OXC marca original.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	7	63.6
<b>anormal</b>	4	36.4
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 17.** Distribución por hallazgo en el EEG en los pacientes con OXC marca original.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	2	18.2
<b>anormal</b>	9	81.8
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 18.** Distribución de pacientes que presentaron reacciones adversas con OXC marca original

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ninguna</b>	8	72.7
<b>Somnolencia</b>	3	27.3
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 19.** Distribución por valor de niveles séricos conseguidos con OXC marca original.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
5.7	1	9.1
6.2	1	9.1
6.3	1	9.1
6.5	1	9.1
6.6	1	9.1
6.7	1	9.1
7.1	1	9.1
7.2	1	9.1
7.6	1	9.1
8.2	2	18.2
Total	11	100.0

Media: 6.9

Desviación estándar:  $\pm .8$

**Cuadro 20.** Distribución por sexo de pacientes tratados con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Masculino</b>	5	45.5
<b>Femenino</b>	6	54.5
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 21.** Distribución por edad en meses de pacientes con OXC marca genérica.

	Frecuencia	Porcentaje
24	1	9.1
36	1	9.1
48	1	9.1
51	1	9.1
60	1	9.1
63	1	9.1
72	1	9.1
84	1	9.1
88	1	9.1
108	1	9.1
120	1	9.1
Total	11	100.0

Media: 69 meses

Desviación estándar:  $\pm$  30 meses.

**Cuadro 22.** Distribución por edad en meses de inicio de las crisis convulsivas en pacientes tratados con OXC de marca genérica.

	Frecuencia	Porcentaje
6	1	9.1
8	1	9.1
36	1	9.1
42	1	9.1
48	1	9.1
54	1	9.1
72	1	9.1
84	2	18.2
108	1	9.1
120	1	9.1
Total	11	100.0

Media: 60 meses  
Desviación estándar:  $\pm$  37 meses.

**Cuadro 23.** Distribución por tipo de crisis en paciente con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EPS</b>	2	18.2
<b>EPC</b>	8	72.7
<b>EPG</b>	1	9.1
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 24.** Distribución por control de crisis con OXC de marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin crisis</b>	6	54.5
<b>Con crisis</b>	5	45.5
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 25.** Distribución por hallazgos en la RM de cráneo en los pacientes tratados con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	8	72.7
<b>anormal</b>	3	27.3
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 26.** Distribución por hallazgo en el EEG en los pacientes con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>normal</b>	3	27.3
<b>anormal</b>	8	72.7
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 27.** Distribución de pacientes que presentaron reacciones adversas con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ninguna</b>	7	63.6
<b>Somnolencia</b>	1	9.1
<b>Somnolencia y mareo</b>	1	9.1
<b>Somnolencia y temblor</b>	1	9.1
<b>Cefalea, mareo, temblor</b>	1	9.1
<b>Total</b>	11	100.0

**Cuadro 28.** Distribución por valor de niveles séricos conseguidos con OXC marca genérica.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
3.2	1	9.1
4.5	1	9.1
4.8	1	9.1
5.4	1	9.1
5.6	1	9.1
5.8	1	9.1
6	1	9.1
6.1	1	9.1
6.4	1	9.1
6.5	1	9.1
6.8	1	9.1
<b>Total</b>	11	100.0

Media: 5.5

Desviación estándar: 0.99

**Cuadro 29.**

		Deprectal		
		C/crisis	S/crisis	Total
Trileptal	C/Crisis	2	9	11
	S/crisis	5	6	11
	Total	7	15	22

Porcentajes de fila

		Depreactal		
		C/crisis	S/crisis	Total
Trileptal	C/crisis	18.2%	81.8%	100.0%
	S/crisis	45.5%	54.5%	100.0%
	Total	31.8%	68.2%	100.0%

Porcentajes de columna

		Depreactal		
		C/crisis	S/crisis	Total
Trilepta	C/crisis	28.6%	60.0%	50.0%
	S/crisis	71.4%	40.0%	50.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%

<b>Chi-cuadrado</b>	<b>1.89</b>	<b>p=</b>	<b>0.1697</b>
<b>Con corrección de Yates</b>	<b>0.84</b>	<b>p=</b>	<b>0.3599</b>

**Cuadro 30.**

		Trileptal		Total
		C/R.A.	S/R.A.	
Deprectal	S/R.A.	3	8	11
	C/R.A.	4	7	11
Total		7	15	22

**Porcentajes de fila**

		Deprectal		Total
		C/R.A.	S/R.A.	
Trileptal	S/R.A.	27.3%	72.7%	100.0%
	C/R.A.	36.4%	63.6%	100.0%
Total		31.8%	68.2%	100.0%

**Porcentajes de columna**

		Deprectal		Total
		C/R.A.	S/R.A.	
Trilepta	S/R.A.	42.9%	53.3%	50.0%
	C/R.A.	57.1%	46.7%	50.0%
Total		100.0%	100.0%	100.0%

<b>Chi-cuadrado</b>	<b>0.21</b>	<b>p=</b>	<b>0.6471</b>
<b>Con corrección de Yates</b>	<b>0.00</b>	<b>p=</b>	<b>1.0000</b>

## 17. BIBLIOGRAFIA:

1. Fisher RS, Emde BW, Blume W, Elger C, et al. Epileptic seizures and Epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470-472.
2. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 275-1282.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34: 592-596
4. Aicardi J. Epilepsy in children. 2a. Edicion. New York:Raven Press, 1994.
5. Vacca G., Fitzgerald J.F., Bermudez J.A Definición de medicamento genérico: un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 Nov;20(5):314-23
6. Mendoza PN, Figueroa HJL. Medicamentos genéricos o nombres genéricos de los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47(4): 164-165.
7. Murillo GG. Medicamentos genéricos versus fármacos de marca. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43(4):343-344.
8. Palma-Aguirre JA. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43(4):277-279.
9. Quijano M. En torno a “Medicamentos genéricos y originales...” *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(1):79.
10. Montes de Oca MB, Saviñón TJA. Medicamentos genéricos versus originales. *Rev Neurol Neuroc Psiq* 2005;38(1):25-27
11. González, Ochoa-Sangrador C., Sempere A.P. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2005 Dec 1-15;41(11):676-83
12. Besag FM Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf*. 2000 Sep;23(3):173-82.
13. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996 Mar;5(1):1-5
14. Rosenbaum DH, Rowan AJ, Tuchman L, French JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia*. 1994 May-Jun;35(3):656-60.

15. Hartley R, Aleksandrowicz J, Bowmer CJ, Cawood A, Forsythe WI. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 1991 Feb;43(2):117-9.
16. Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology.* 1992 Jun;42(6):1147-53.

## **18. ANEXOS**

### ANEXO 1.

#### Forma de Consentimiento Informado

Título del Estudio : ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD ENTRE LA MOLECULA ORIGINAL Y GENÉRICA DE OXCARBAZEPINA EN EL CONTROL DE NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

Patrocinador: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

#### **Introducción – PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Se está invitando a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación clínica patrocinado por el Hospital Infantil de México y llevado a cabo por el departamento de neurología pediátrica. Ésta forma de consentimiento le dará la información esencial sobre el estudio y los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación clínica para que usted pueda tomar una decisión consciente sobre su participación.

Su decisión sobre la participación de su hijo(a) en el estudio es voluntaria y si usted se niega a que su hijo(a) participe o si usted retira a su hijo(a) del estudio en cualquier momento no tendrá ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que tiene derecho su hijo(a).

#### **PROPÓSITO**

Le hemos propuesto que su hijo ingrese al proyecto de investigación en vista de que padece de epilepsia con crisis parciales de reciente diagnóstico, esto significa que las crisis que padece su hijo se han diagnosticado recientemente.

Su médico le ha informado que es muy importante empezar con un tratamiento con un medicamento para poder controlar las crisis de su hijo, explicándole los beneficios y los efectos secundarios esperados.

El objetivo del estudio es evaluar dos tipos de medicamentos, uno de ellos es la molécula original y el otro es un medicamento genérico.

**Medicamentos antiepiléptico original:** Son medicamentos registrados y comercializados por un laboratorio innovador que realizó, en su momento, los esfuerzos de investigación y desarrollo necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización en el diagnóstico o tratamiento de la epilepsia.

**Medicamento antiepiléptico genérico:** Un medicamento antiepiléptico genérico es un fármaco con la misma composición en sustancias medicinales y las mismas presentaciones farmacéuticas que otro medicamento original.

La prescripción de antiepilépticos tiene factores favorables que la hacen recomendable, como su bajo costo, lo que representa un ahorro. Pero los antiepilépticos genéricos también tienen desventajas: la velocidad y el grado de absorción pueden diferir cuando algunas características como el tamaño de las partículas, los excipientes, etc, son diferentes de las del producto de marca, determinando diferencias en las concentraciones plasmáticas, es decir, en sangre, que pueden ser responsables de efectos negativos en la eficacia (control de crisis) o la tolerabilidad del tratamiento.

Por lo que se propone este estudio para comparar los efectos entre estos dos medicamentos.

## **PROCEDIMIENTOS Y RESTRICCIONES DEL ESTUDIO**

### **Duración del estudio y procedimiento.**

El estudio durará 6 meses, período durante el cual pretendemos atender a cerca de 60 pacientes, de los cuales un grupo estará con tratamiento a base de oxcarbazepina original y el otro con oxcarbazepina genérica. La selección de cual de los tratamientos recibirá su hijo será realizada al azar, es decir que su hijo puede ser seleccionado con la misma probabilidad para cualquiera de los dos tratamientos.

Al niño seleccionado se le actualizará su historial clínico y exámenes de laboratorio. Le ajustaremos las dosis de los medicamentos y lo iremos ajustando durante cuatro

semanas. Se tomarán los estudios de protocolo convencional para pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico.

Cada mes durante los siguientes seis meses, su niño será citado para evaluar el control de las crisis y la evolución de su hijo, así como la forma que ha tolerado el medicamento. El medicamento será entregado de forma gratuita y se le obsequiarán la cantidad justa de medicamento entre una cita y otra, esperando que regrese la caja/frasco para entregarle la nueva dotación.

### **Consecuencias del procedimiento.**

Los niños sometidos a tratamiento con medicamentos antiepilépticos en general tienen una buena evolución, con el control de las crisis y una buena tolerancia al medicamento. Algunas veces pueden provocar reacciones secundarias como sueño, rash cutáneo, comezón, mareo, dolores de cabeza o malestares estomacales. En cada caso, usted podrá acudir con su médico para que este lo valore y haga los ajustes necesarios en el tratamiento.

### **Gastos y costos de los procedimientos.**

Durante el tiempo que dure el estudio, el departamento de neurología del Hospital Infantil de México, se encargará de administrarle el medicamento necesario para el tratamiento de su hijo, así como de realizarse las pruebas de laboratorio necesarias para el seguimiento. Es importante aclarar que ni usted ni su hijo recibirán dinero u otros beneficios materiales por su participación en el proyecto.

### **RESPONSABILIDADES DE USTED Y DE SU HIJO(A)**

Se requiere que usted y su hijo(a) asistan a todas las visitas programadas. Después de egresado deberá de regresar a evaluaciones mensuales durante los siguientes 6 meses.

El médico del estudio o su personal le informará sobre nuevos descubrimientos significativos que pudieran ocurrir durante el curso del estudio y que pudieran afectar su decisión de que su hijo(a) continúe participando en el estudio.

## **BENEFICIOS POTENCIALES**

Su hijo(a) puede o no beneficiarse de su participación en el estudio.

La participación de su hijo(a) en el estudio puede ser benéfica para ayudar a controlar el número de convulsiones y/o la severidad de las convulsiones que su hijo(a) experimenta.

El conocimiento adquirido de este estudio también puede ayudar a otros niños que sufren de crisis parciales para lograr encontrar la mejor solución a sus problemas.

## **MANEJO DE LA INFORMACIÓN/CONFIDENCIALIDAD**

Las regulaciones nacionales e internacionales de protección de la información le dan el derecho de controlar el uso de la información médica de su hijo(a). Por lo tanto al firmar el informe de consentimiento, usted específicamente autoriza que la información médica de su hijo(a) sea revisada, transferida y procesada bajo la responsabilidad del Hospital Infantil de México para propósitos científicos.

La información personal de su hijo(a) se manejará con estricta confidencialidad y no se revelará la identidad de su hijo(a) en ninguna publicación o reporte producido a partir de este estudio. Todos los documentos relacionados al estudio y el procesamiento computarizado de los datos (información y resultados) serán manejados como confidenciales y sólo números e iniciales identificarán a su hijo(a).

## **COMPENSACIÓN POR LESIONES**

Si su hijo(a) sufre una lesión durante este estudio causada directamente por los procedimientos del estudio y/o los medicamentos identificados en el estudio, se le proporcionará el tratamiento médico adecuado, con el ajuste de la dosis o bien suspensión del tratamiento y en caso necesario se valorará su hospitalización al servicio de urgencias o bien a la sala de neurología en casos necesarios para el tratamiento de los efectos adversos serios, el gasto inducido por el ingreso y el tratamiento se llevará a cabo a través del fondo del Servicio de Neurología.

## **TERMINACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO**

La participación de su hijo(a) en el estudio es voluntaria. Si usted acepta que su hijo(a) participe, usted aún es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento.

Adicionalmente, la participación de su hijo(a) en el estudio puede ser suspendida por cualquiera de las siguientes razones:

- Usted no sigue las instrucciones del investigador.
- Si abandona el seguimiento.
- Le sucede algo serio a su hijo(a) que pueda requerir tratamiento.

## **CONTACTOS**

Si durante el estudio usted tiene preguntas relacionadas a la naturaleza de la investigación o a los derechos de su hijo(a), o usted cree que su hijo(a) ha sufrido una lesión a causa de la investigación, usted debe contactar al Dr. Eduardo Barragán, al Dr. Cleber Marquez, al telefono 52289917 ext. 1277. Siempre existe alguien en el hospital que podrá ayudarle a resolver sus dudas y sus problemas.

Si tiene cualquier pregunta sobre los derechos de su hijo(a) o de la ética del estudio, también puede contactar al Dr. Felipe Mota Hernández de la Comisión de Ética del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" al teléfono 52289917 extensión 1205.

## **AUTORIZACIÓN DEL SUJETO – FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio:** ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICIENCIA Y SEGURIDAD ENTRE LA MOLECULA ORIGINAL Y LA GENÉRICA DE OXCARBAZINA EN EL CONTROL DE NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

**Número del estudio:**

Al firmar y fechar personalmente este documento:

Confirmando que he tenido tiempo de leer y entender cuidadosamente la hoja de información para el sujeto proporcionada para este estudio.

Confirmando que he tenido la oportunidad de discutir el estudio y de hacer preguntas y que estoy satisfecho con las respuestas y explicaciones que se me han dado.

Doy permiso para que los expedientes médicos de mi hijo(a), incluyendo los estudios realizados, EEG, sean revisados por personal médico y cualquier autoridad regulatoria de investigación y el comité de ética.

Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria y que tengo la libertad de retirar a mi hijo(a) en cualquier momento sin dar ninguna razón y sin que se afecten los derechos de mi hijo(a) o su atención médica.

Estoy de acuerdo en que mi hijo(a) participe en este estudio.

Me han informado que recibiré una copia firmada de esta forma de consentimiento informado y que el documento original firmado será guardado en los archivos del médico del estudio.

Estoy de acuerdo  o No estoy de acuerdo  (por favor marque con una "X" la casilla adecuada) en que los otros médicos de mi hijo(a) sean informados sobre su participación en el estudio.