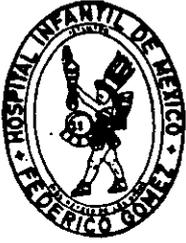


11254 / 29



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"Estudio abierto con Topiramato en pacientes  
Pediátricos con epilepsia de inadecuado  
control"



TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
NEUROLOGO PEDIATRA

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

PRESENTA:

2000

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. SAUL GARZA MORALES

0276659

MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios**, por permitirme la vida  
El ser médico  
El que me da el Don.....

**A Lorena**, por ser la fuerza e inspiración  
de la vida diaria, la luz continua,  
el soporte de mis días.....

**Andrea Linnnet**, por ser la alegría de mis días  
la que me impulsa a ser mejor...  
Mi princesa.....

**Aylen**, el nuevo regalo del Señor,  
La esperanza del cambio...  
Una luz en el futuro

**A mis Padres**, porque ellos me enseñaron  
el sendero de la vida y la rectitud del camino

**A Chava**, mi hermano  
Al que debo el ejemplo perenne  
El cariño constante...

A toda la gente que cree en mi,  
que me tuvo confianza y me impulso a ser mejor,

**Y a mis pacientes**, de quienes he aprendido  
El valor de la confianza.....  
El profundo dolor, .....  
Mis conocimientos, .....  
A ser quien soy.....



SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2000



## INDICE

SUBDIRECCIÓN DE  
ENSEÑANZA  
Pag.

Agradecimientos	2
Indice	3
Introducción	5
Antecedentes:	5
a) Perfil farmacológico	5
b) Toxicología	5
c) Perfil farmacocinético	8
c.1) Metabolismo y excreción	12
d) Poblaciones especiales	12
e) Interacciones medicamentosas	13
Experiencia clínica:	
a) Adultos	15
b) Niños	19
Inicio de la investigación:	
a) Justificación	37
b) Objetivo	37
c) Hipótesis	38
d) Método	38
Población de estudio:	39
a) Criterios de inclusión	40
b) Criterios de exclusión	40
Dosis y administración	42
Apoyo al tratamiento	43
Tratamiento concomitante	43
Procedimiento de estudio:	
Evaluaciones de estudio. Panorama general	44
Programa de visitas	44
Evaluación de seguridad	46
Reporte de efectos adversos	47
Definiciones:	47
Finalización y retiro del tratamiento	49
Análisis estadístico	49
Resultados	50
Discusión	55
Bibliografía	57
Anexo 1. Clasificación de crisis	59
Anexo 2. Programa de eventos	60

Anexo 3. Pruebas de laboratorio	61
Anexo 4. Declaración de Helsinki	62
Anexo 5. Cartas de consentimiento	65

# ESTUDIO ABIERTO CON TOPIRAMATO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA CON INADECUADO CONTROL.

## ANTECEDENTES

El **topiramato** (TOPAMAX® [2,3:4,5-bis-(-(1-metiletilideno)-β-D-sulfamato de fructopiranososa)], es un compuesto que fue desarrollado por el Instituto de Investigación Farmacéutica R.W. Johnson (RWJPRI), y representa un nuevo agente en el tratamiento de crisis epilépticas.

## PERFIL FARMACOLÓGICO

En pruebas de búsqueda de acción anticonvulsiva, realizadas en ratas y ratones, el topiramato bloquea la diseminación de la crisis en la prueba de crisis máxima por electrochoque (CME). Se ha demostrado recientemente que eleva el umbral de crisis según se demostró en los modelos de crisis inducidas de forma química con pentilenotetrazol (PTZ). El topiramato es activo como anticonvulsivo a dosis bastante más bajas que aquellas que producen neurotoxicidad u otros efectos tóxicos en animales.

Se han identificado varios mecanismos posibles de acción del topiramato:

- El topiramato es un bloqueador de los canales Na<sup>+</sup> activados por voltaje, dependiente del estado, con marcados efectos a 10 μM in vitro.

- Topiramato intensifica la actividad de GABA en algunos receptores GABA<sub>A</sub> con marcados efectos a 10μM. El topiramato no interactúa con los sitios de enlace GABA<sub>A</sub> ni con los sitios de unión de benzodiazepinas sobre los receptores GABA<sub>A</sub>.

- El topiramato bloquea el tipo AMP/cainato de receptores de glutamato con efecto muy marcado a 10 μM, parcial inmediato y con efecto retardado (aproximadamente 20 minutos). Que parece no tener efecto aparente sobre la actividad de NMDA y el receptor subtipo NMDA.

- El topiramato inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto farmacológico es mucho más débil que el de la acetazolamida, conocido inhibidor de la anhidrasa carbónica, y se piensa que este no es un importante componente de la actividad antiepiléptica del topiramato.

## **TOXICOLOGIA**

Se ha realizado una amplia evaluación clínica del topiramato, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, además de oncogenicidad, mutagenicidad y estudios reproductivos.

Se requieren dosis agudas muy altas de topiramato en forma oral (aproximadamente LD<sub>50</sub>=2338 a 3745 mg/kg) para causar la muerte en ratones y ratas. No ocurrieron fallecimientos entre perros a los que se les administraron dosis orales agudas de hasta 400 mg/kg, aunque a esta dosis se observaron convulsiones.

En estudios de altas dosis crónicas realizados en ratas y ratones, se presentó hiperplasia en la zona generativa del cuello de las glándulas gástricas, con una reducción asociada en las

células parietales, así como un incremento del epitelio foveolar. No hubo evidencia de progresión a tumor. Estos efectos se revirtieron nueve semanas después de haber finalizado el tratamiento con topiramato. También se observó hipertrofia centrilobular hepatocelular relacionada con la dosis. No se ha observado correlación clínica humana en más de 2,200 años/paciente de exposición al topiramato.

Se observó un ligero incremento en tumores de vejiga urinaria en ratones bajo topiramato en la dieta durante 21 meses. La elevada incidencia de tumores en la vejiga (estadísticamente significativa en los grupos de machos y hembras a altas dosis de 300 mg/kg, lo cual es aproximadamente 4.3 veces la dosis diaria de 400 mg en humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), se debió a la ocurrencia cada vez mayor de un tumor blando muscular considerado histomorfológicamente único en ratones. Aún es incierta la importancia de este hallazgo para el riesgo carcinogénico en humanos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas después de la administración oral de topiramato durante 2 años, a dosis superiores a los 120 mg/kg/día, la cual es aproximadamente 3.8 veces la dosis diaria en humanos de 400 mg sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

Se efectuaron estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo en ratones, ratas y conejos. Se observaron efectos teratogénicos en ratones, conejos y ratas, de acuerdo a aumentos globales de malformaciones. Estos efectos ocurrieron a dosis altas que fueron maternalmente tóxicas. Las malformaciones incluyeron menor peso del feto, menor osificación esquelética, ectrodactilia, agenesia de extremidad y micromelia. El patrón observado de defectos de extremidades en roedores a los que se administró topiramato, es similar a aquél causado por compuestos que se sabe inhiben la anhidrasa carbónica (AC), tales como la acetazolamida.

En conejos, las únicas malformaciones específicas que aumentaron, fueron las alteraciones esqueléticas que incluyeron alineamiento anormal de las vértebras torácicas, ausencia de costillas y costillas ramificadas. Se encontraron malformaciones similares en estudios realizados en animales con acetazolamida, un inhibidor de la AC.

En un estudio peri- y postnatal llevado a cabo en ratas hembras, fue evidente la toxicidad materna en la mayor incidencia de ataxia y mediante reducciones relacionadas con la dosis en el peso corporal obtenido y el consumo de alimentos durante el intervalo gestacional del tratamiento. Se demostró la toxicidad durante el periodo de lactancia, mediante decrementos relacionados con la dosis en el aumento de peso de las crías de 20 y 200 mg/kg por grupo de madres. No se observó toxicidad relacionada con el medicamento a 0.2 ó 4 mg/kg en ratas adultas o su progenie.

## **PERFIL FARMACOCINETICO**

### **Farmacocinética**

El topiramato se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas pico obtenidas aproximadamente 2 horas después de una dosis oral de 400 mg. La biodisponibilidad del topiramato en la formulación de tabletas, es cerca del 80%. Esta biodisponibilidad del topiramato no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

La farmacocinética del topiramato es lineal con los incrementos proporcionales a la dosis y a la concentración plasmática sobre el rango estudiado de dosis de 100 a 400 (200 a 800 mg/día). Es lenta la variación en la concentración plasmática del topiramato (desviación estándar relativa = 15-20%). El promedio de vida media de eliminación plasmática es de 21 horas después de dosis única o múltiple. El estado de equilibrio se alcanza a los 4 días en

sujetos con función renal normal. De este modo, en pacientes con función renal normal, se alcanza el estado estable en aproximadamente 4 días. El topiramato se une a las proteínas plasmáticas en un 13 a 17%, con un rango de concentración de 1-250 µg/ml.

La farmacocinética del topiramato se evaluó en sujetos con edad entre 4 y 17 años que recibían uno o dos de otros medicamentos antiepilépticos (AE's). Se obtuvieron los perfiles farmacocinéticos después de una semana de tratamiento con dosis de 1, 3 y 9 mg/kg/día. Como en los adultos, la farmacocinética del topiramato fue lineal, con depuración independiente de la dosis, y concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio que se elevan en proporción a la dosis. Comparando esto con los pacientes epilépticos adultos, el promedio de depuración de topiramato es 50% más alto en los pacientes pediátricos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio para la misma dosificación por mg/kg se esperaban que fuera 33% menor comparada con los adultos. Como se ha observado en los adultos, los AE's de inducción enzimática hepática disminuyen la concentración plasmática de topiramato.

La formulación dispersable (sprinkle) del topiramato se desarrolló para los niños y adultos que no toleran la formulación en tabletas. La biodisponibilidad del topiramato de la forma dispersable fue comparada contra la formulación en tableta en un estudio abierto, aleatorio, con dos cruzamientos de tratamiento en adultos sanos hombres y mujeres.

Se dividieron en dos grupos de tratamiento secuencial a 18 sujetos sanos que fueron aleatoriamente asignados. Cada sujeto recibió una sola dosis oral de 100 mg de topiramato administrada en la forma comercial de tableta, y una dosis de 100 mg de la formulación dispersable con cubierta, que son dos cápsulas dispersables de 50 mg mezcladas en dos

cucharadas de puré de manzana. Cada tratamiento fue administrado después de 12 horas de ayuno y con un mínimo de tres semanas de periodo de lavado entre cada tratamiento. Después de cada tratamiento se tomaron 19 muestras sanguíneas (de 5 ml cada una) como lo definía el protocolo en intervalos de 72 horas.

Los promedios y desviación estándar (DE) de los parámetros farmacocinéticos de cada uno de los dos tratamientos se resumen en el siguiente cuadro. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos formulaciones cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos transformados lineales sin normalizar la potencia de cada formulación de tratamiento. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos formulaciones cuando se compararon los parámetros  $t_{max}$ ,  $t_{max}$  inalterada y  $k_e$ .

**Parámetros farmacocinéticos de topiramato y resultados de comparaciones estadísticas**

PARAMETRO	Forma comercial tableta (A, n=16)		Forma dispersable (B, n=16)		% diferencia <sup>a</sup>	ANDEVA <sup>B</sup>
	Prom	DE	Prom	DE		
C <sub>max</sub> (mg/ml)	2.48	0.60	2.35	0.50	-5.3	NS
AUC <sub>0-*</sub> (mghxh/ml) <sup>c</sup>	60.2	13.7	57.9	15.0	-3.8	NS
AUC <sub>0-y</sub> (mghxh/ml)	70.6	15.9	69.2	18.8	-1.9	NS
t <sub>max</sub> (h)	1.8	1.3	2.1	1.0	17.5	NS
k <sub>e</sub> (l/hr)	0.286	0.0071	0.0269	0.0054	-5.9	NS
t <sub>1/2</sub> (h)	25.5	5.5	26.7	5.4	4.7	NS
Depuración/Filtración (ml/min)	24.7	5.2	25.9	7.7	4.9	NS

a Con respecto a la tableta (dispersable - tableta) x 100

b Modelo de ANDEVA (análisis de varianza) para diseño cruzado de dos vías o dos cruces  
NS= no significativo

c AUC<sub>0-\*</sub> = AUC calculado para la última concentración por arriba del límite de cuantificación.

Los intervalos de confianza del 90% de unión, con o sin normalización de la potencia de la formulación del tratamiento para  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , y  $Co_{\infty}$ , se resumen en el siguiente cuadro:

**Intervalos de confianza del 90% de unión con o sin normalización para la potencia de la formulación del tratamiento**

**Intervalo de confianza del 90%  
para el índice de promedios**

PARAMETRO	% índice estimado de promedio geométrico (dispersable/tabletas)	Límite inferior de unión* (referencia de %)	Límite superior de unión (referencia de %) <sup>a</sup>
<b>Sin normalización</b>			
$C_{max}$ (mg/ml)	95.33 %	87.12 %	104.32%
$AUC_{0-\infty}$ <sup>b</sup>	94.16 %	89.53 %	99.03 %
$AUC_{0-y}$	95.42 %	89.62 %	101.60 %
<b>Con normalización</b>			
$C_{max}$	95.92 %	87.65 %	104.96 %
$AUC_{0-\infty}$ <sup>b</sup>	94.74 %	90.08 %	99.64 %
$AUC_{0-y}$	96.01 %	90.17 %	102.22 %

a Unión como el porcentaje del promedio geométrico del tratamiento de referencia (tabletas para comercialización)

b  $AUC_{0-\infty}$  = AUC calculado para la última concentración por arriba del límite de cuantificación.

La diferencia entre el porcentaje de los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos de los dos tratamientos fue menor de 6% excepto para  $t_{max}$  (17.5%). Los resultados con ANDEVA indicaron que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para cualquiera de los parámetros farmacocinéticos. Los resultados antes y después de la normalización para la potencia de la formulación nos proporcionan intervalos de confianza de unión para los parámetros estudiados que se resumieron en el cuadro anterior, que estuvieron dentro del intervalo aceptado para bioequivalencia (80 a 125% del promedio geométrico).

## **Metabolismo y Excreción**

El topiramato no se metaboliza en forma extensa y se elimina inalterado principalmente en la orina (alrededor del 70% de una dosis administrada). Se han identificado seis metabolitos, ninguno de los cuales constituye más del 5% de una dosis administrada. Los metabolitos se forman mediante hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación.

Existe evidencia de reabsorción tubular renal del topiramato. Se observó un aumento significativo en la depuración renal del topiramato en ratas a las que se les administró probenecid para inhibir la resorción tubular, junto con topiramato. En forma global, la depuración plasmática se logra de 20 a 30 ml/min en humanos, después de su administración oral.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Insuficiencia Renal**

La depuración de topiramato se redujo un 46% en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30-69 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y en 56% en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), en comparación con aquellos con función renal normal (depuración de creatinina >70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). La depuración de topiramato no se vio afectado por la edad, el sexo ni la raza.

### **Hemodiálisis**

El topiramato se depura mediante hemodiálisis. Al utilizar un procedimiento de hemodiálisis de alta eficiencia, con contador de flujo y dializado de un solo paso, la depuración de topiramato fue de 120 ml/min con un flujo sanguíneo a través del dializador de 400 ml/min. Este alto índice de depuración (comparado con 20-30 ml/min de depuración en tratamiento por vía oral total en adultos sanos) eliminará una cantidad clínicamente significativa de topiramato en el paciente durante el periodo de tratamiento con hemodiálisis.

### **Insuficiencia Hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, la depuración de topiramato disminuyó en un 26%, en comparación con pacientes con función hepática normal.

### **Interacciones medicamentosas**

#### **Medicamentos Antiepilépticos**

En estudios controlados de farmacocinética clínica realizados en pacientes con epilepsia, se evaluaron las interacciones potenciales entre el topiramato y los MAE estándar. En el cuadro resume el efecto de estas interacciones sobre las concentraciones plasmáticas:

#### **RESUMEN DE INTERACCIONES DEL TOPIRAMATO CON OTROS AE's**

<b>AE co-administrado</b>	<b>Concentración de AE</b>	<b>Concentración de Topiramato</b>
Fenitoína	Sin cambio/↑25%*	↑ 48%
Carbamacepina (CBZ)	Sin cambio	↓ 40%
CBZ epoxóda**	Sin cambio	No evaluado
Acido valproico	↓11%	↓ 14%
Fenobarbital	Sin cambio	No evaluado
Primidona	Sin cambio	No evaluado

Los valores en % son el promedio de AUC en el cambio de tratamiento con respecto a la monoterapia.

- = concentración plasmática que aumentó 25% en algunos sujetos, generalmente aquellos son régimen de fenitoína de dos veces al día (b.i.d.).
- \*\* = no se administró pero es un metabolito activo de la carbamacepina
- ↑ = aumento en la concentración plasmática
- ↓ = disminución en la concentración plasmática

#### **Otras interacciones medicamentosas**

1) Digoxina: En un estudio de dosis única, la AUC de la digoxina sérica disminuyó un 12% con la administración concomitante de topiramato. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación.

2) Depresores del SNC: No se ha evaluado en estudios clínicos la administración concomitante de topiramato y alcohol u otros medicamentos depresores del SNC. Debido al potencial depresivo del topiramato sobre el SNC, así como el efecto de otros eventos adversos cognoscitivos y/o psiquiátricos, el topiramato podrá emplearse en combinación con alcohol y otros depresores del SNC, sólo con extrema precaución.

3) Anticonceptivos Orales: En un estudio de interacción con anticonceptivos orales utilizando un producto de combinación con contenido de noretindrona y etinilestradiol, el topiramato no afecta en forma significativa el aclaramiento de la noretindrona. Los niveles séricos de componente estrogénico disminuyeron en 18%, 21% y 30% a dosis diarias de 200, 400 y 800 mg/día, respectivamente. A las pacientes bajo anticonceptivos orales debe pedírseles informar sobre cualquier cambio en sus ciclos menstruales.

4) Otros: El empleo concomitante del topiramato, un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica, con otros inhibidores de ésta, ej., acetazolamida o diclofenamida, pueden crear un ambiente fisiológico que aumenta el riesgo de formación de cálculos renales y, por lo tanto, debe ser evitado.

5) Pruebas de Laboratorio: No existen interacciones conocidas del topiramato con las pruebas de laboratorio aplicadas usualmente.

## **EXPERIENCIA CLINICA**

### **ADULTOS**

Seis estudios multicéntricos, con pacientes ambulatorios, aleatorio, con diseño doble ciego y controlados con placebo, que compararon dos de ellos diversas dosis de topiramato con placebo y los otros cuatro, una dosis única con placebo, evaluaron la eficacia del topiramato como terapia auxiliar en sujetos con crisis refractarias de inicio parcial, con o generalización secundaria. A los pacientes de cinco de los seis estudios, se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AE), además del topiramato o del placebo; los pacientes en estos estudios recibieron un AE único concomitante. Durante una fase basal de 8-12 semanas se estabilizó a los pacientes en cada estudio, en dosis óptimas de su AE concomitante. Se aleatorizó la toma de placebo o a una dosis específica de topiramato, además de su otro AE, a los pacientes que durante la fase basal experimentaron al menos 12 crisis de inicio parcial (ú 8, en estudios de fase basal de 8 semanas), con o sin generalización secundaria.

Después de la aleatorización, los pacientes iniciaron una fase doble ciego de tratamiento; recibieron medicamento activo, a dosis inicial de 100 mg por día; posteriormente la dosis se elevó con incrementos semanales de 100 mg ó 200 mg/día o cada dos semanas hasta lograr la dosis asignada, a menos que la intolerancia evitara realizar estos aumentos. Después de la titulación, los pacientes ingresaron a un periodo de estabilización de 8 ó 12 semanas bajo su régimen terapéutico asignado.

5) Pruebas de Laboratorio: No existen interacciones conocidas del topiramato con las pruebas de laboratorio aplicadas usualmente.

## **EXPERIENCIA CLINICA**

### **ADULTOS**

Seis estudios multicéntricos, con pacientes ambulatorios, aleatorio, con diseño doble ciego y controlados con placebo, que compararon dos de ellos diversas dosis de topiramato con placebo y los otros cuatro, una dosis única con placebo, evaluaron la eficacia del topiramato como terapia auxiliar en sujetos con crisis refractarias de inicio parcial, con o generalización secundaria. A los pacientes de cinco de los seis estudios, se les permitió un máximo de dos medicamentos antiepilépticos (AE), además del topiramato o del placebo; los pacientes en estos estudios recibieron un AE único concomitante. Durante una fase basal de 8-12 semanas se estabilizó a los pacientes en cada estudio, en dosis óptimas de su AE concomitante. Se aleatorizó la toma de placebo o a una dosis específica de topiramato, además de su otro AE, a los pacientes que durante la fase basal experimentaron al menos 12 crisis de inicio parcial (ú 8, en estudios de fase basal de 8 semanas), con o sin generalización secundaria.

Después de la aleatorización, los pacientes iniciaron una fase doble ciego de tratamiento; recibieron medicamento activo, a dosis inicial de 100 mg por día; posteriormente la dosis se elevó con incrementos semanales de 100 mg ó 200 mg/día o cada dos semanas hasta lograr la dosis asignada, a menos que la intolerancia evitara realizar estos aumentos. Después de la titulación, los pacientes ingresaron a un periodo de estabilización de 8 ó 12 semanas bajo su régimen terapéutico asignado.

En los seis estudios adicionales, la medición de eficacia primaria fue la reducción del índice de crisis desde la basal durante toda la fase doble ciego; también se midió el índice de respuesta (fracción de pacientes con una reducción del 50%). En cuadro siguiente se muestra el porcentaje promedio de reducciones en los índices de crisis y de respuesta por grupo de tratamiento para cada estudio:

**Porcentaje Promedio de la Reducción de la Tasa de Crisis y de Respondientes en Seis Estudios Adicionales de Diseño Doble Ciego, Controlado con Placebo**

Protocolo	Resultados de eficacia	Placebo	200	400	600	800	1,000
YD	Número de sujetos	45	45	45	46		
	% promedio reducción	11.6	27.2 <sup>a</sup>	47.5 <sup>b</sup>	44.7 <sup>c</sup>		
	% respondedores	18	24	44 <sup>d</sup>	46 <sup>d</sup>		
YE	Número de sujetos	47			48	48	47
	% promedio reducción	1.7			40.8 <sup>c</sup>	41.0 <sup>c</sup>	36.0 <sup>c</sup>
	% respondedores	9			40 <sup>e</sup>	41 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>
Y1	Número de sujetos	24		23			
	% promedio reducción	1.1		40.7 <sup>e</sup>			
	% respondedores	8		35 <sup>d</sup>			
Y2	Número de sujetos	30			30		
	% promedio reducción	-12.2			46.4 <sup>f</sup>		
	% respondedores	10			47 <sup>c</sup>		
Y3	Número de sujetos	28				28	
	% promedio reducción	-20.6				24.3 <sup>c</sup>	
	% respondedores	0				43 <sup>c</sup>	
YF/YG	Número de sujetos	42					167
	% promedio reducción	1.2					50.8 <sup>c</sup>
	% respondedores	19					52 <sup>c</sup>

Comparaciones con placebo:

a p=0.080, b p <= 0.010, c p <= 0.001, d = <= 0.050, e p= 0.065, f p <= 0.005

Los análisis agrupados de índices de crisis secundariamente generalizadas para todos los pacientes que presentaron este tipo de crisis durante los estudios, mostraron reducciones porcentuales estadísticamente significativas en los grupos con topiramato, al compararse con aquellos tratados con placebo. La reducción porcentual promedio en la tasa de crisis generalizada fue del 57% para los pacientes tratados con topiramato, comparado con -4% para aquellos tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con topiramato, 109 (55%) de 198 presentaron una reducción de al menos el 50% en el índice de crisis generalizadas,

comparados con 24 (27%) de 88 tratados con placebo. Las subdivisiones del análisis de la eficacia antiepiléptica del topiramato en estos estudios, no se encontraron diferencias en función de sexo, raza, edad, tasa basal de crisis o AE's concomitantes.

En otro estudio con grupo paralelo, aleatorio con diseño doble ciego, evaluó la monoterapia con topiramato en pacientes con crisis refractaria de inicio parcial. Durante la fase basal del estudio con monoterapia, se mantuvo a los sujetos a una dosis constante de un AE único estándar a concentraciones plasmáticas terapéuticas o bien con dos AE's estándar, uno a concentraciones plasmáticas terapéuticas y el otro a una concentración no mayor del 50% del límite terapéutico inferior. Se requirió que estos pacientes presentaran un promedio de cuatro crisis de inicio parcial al mes, antes de comenzar el tratamiento con topiramato. Después de incluir a los pacientes, éstos fueron distribuidos al azar para recibir topiramato a dosis de 100 mg/día o 1,000 mg/día. Durante las cinco semanas iniciales, se suspendieron los AE's basales en tanto que el topiramato se tituló hasta a 500 mg, administrado dos veces al día a pacientes en el grupo de 1,000 mg/día. Se hizo el seguimiento de los pacientes por un periodo de monoterapia de hasta 11 semanas bajo la dosis asignada o la máxima tolerada. Los sujetos permanecieron en la fase doble ciego hasta que completaron el periodo planeado de 16 semanas (éxito) o hasta que alcanzaron cualquiera de los cuatro criterios de salida, definiendo una medida de empeoramiento del control de la crisis. La medida de eficacia primaria fue el tiempo hasta su salida.

En total 24 pacientes recibieron 100 mg/día de topiramato y 24 recibieron 1,000 mg/día de topiramato. En el grupo de topiramato a dosis de 1,000 mg/día, 13 (54%) de 24 pacientes tuvieron éxito, en comparación con 4 (17%) de 24 pacientes en el grupo a dosis de 100

mg/día ( $p = 0.002$ ). El tiempo hasta la salida fue mayor, cifra estadísticamente significativa, en el grupo bajo topiramato a dosis de 1,000 mg/día, comparado con el grupo bajo topiramato a dosis de 100 mg/día ( $p = 0.002$ ).

Entre los pacientes que completaron con éxito el tratamiento doble ciego, se observó una reducción del 50% ó más, en la tasa de crisis desde la basal, hasta el final del tratamiento doble ciego, en 11 pacientes con la dosis de 1,000 mg/día (46% del grupo distribuido al azar), comparado con tres (13% del grupo) tratados con 100 mg/día. Entre los pacientes en el grupo de dosis de 1,000 mg/día, seis (25%) presentaron una reducción del 75% ó más y tres no presentaron crisis alguna durante toda la fase doble ciego.

Cuando se toman en conjunción con otros AE's, los eventos adversos más comunes asociados con el uso de topiramato a dosis de 200 a 400 mg/día en los estudios clínicos controlados, se observaron con gran frecuencia en los pacientes tratados con topiramato y no relacionados con la dosis, los siguientes efectos: somnolencia, mareos, ataxia, alteraciones del habla, como dificultad para encontrar la palabra adecuada, lentitud psicomotora, nistagmus y parestesias. Los eventos adversos más comunes relacionados con las dosis de topiramato entre 200 a 1,000 mg/día fueron: nerviosismo, dificultad para concentrarse o poner atención, confusión, depresión, anorexia, problemas de lenguaje (en especial dificultad para encontrar la palabra adecuada) y desórdenes del estado de ánimo.

Los eventos adversos que requerían tratamiento se presentaron en 24 pacientes del grupo designado al azar para recibir 1,000 mg/día de topiramato, y fueron parestesias, fatiga, anorexia, mareos, cefalea e infección de vías respiratorias altas.

Adicionalmente, 116 sujetos cuyo tratamiento fue convertido a monoterapia y que tenían un rango de dosificación de 100 a 1,600 mg/día en los estudios clínicos en los cuales la terapia con topiramato se inició de forma coadyuvante. En éstos, los eventos adversos se presentaron después del retiro de los AE's concomitantes, y los más comúnmente reportados fueron: cefalea, parestesias, diarrea, fatiga, nerviosismo e infección de las vías respiratorias altas.

### **Niños**

Se realizaron 7 estudios, incluyendo un ensayo de farmacocinética que se discute en la sección 1.4.1. donde se evalúa al topiramato como terapia coadyuvante en hombres y mujeres de edades entre uno y 18 años con epilepsia refractaria. En junio 30 de 1996, se habían incluido un total de 303 pacientes pediátricos en estos estudios. Otro estudio piloto en sujetos con espasmos infantiles está en marcha. Estos estudios se discuten enseguida.

### **Crisis de inicio parcial pediátricas**

La eficacia y seguridad el topiramato administrado como terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial refractarias, con o sin generalización secundaria, se evaluó en un estudio único, multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (protocolo YP). El topiramato o placebo fue titulado al nivel asignado o a la dosis máxima tolerada en un periodo de 8 semanas, y después un periodo de estabilización de 8 semanas. La dosis máxima tolerada que no excediera los 9 mg/kg/día, fue determinada por el peso de los sujetos. En total 86 pacientes de edades entre 1 y 16 años fueron incluidos en el estudio.

Los resultados de este estudio indican que en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, el topiramato fue efectivo en la reducción del promedio mensual de crisis de inicio parcial y en la reducción de la severidad de las crisis. Los resultados de los análisis de intención de tratamiento de las variables de eficacia primarias y secundarias, se presentan en el siguiente cuadro:

**Resumen de los resultados de eficacia del estudio de fase doble ciego  
(Todos sujetos distribuidos al azar: Protocolo YP)**

<b>Evaluación de eficacia</b>	<b>Placebo</b>	<b>Topiramato</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Variable primaria</b>			
% de reducción del promedio inicial mensual de crisis de inicio parcial	10.5	33.1	0.034 <sup>b</sup>
<b>Variables secundarias</b>			
% de reducción del promedio basal de crisis:			
Todas las crisis	10	31.9	0.077 <sup>b</sup>
Crisis parciales secundariamente generalizadas	-10.6	31.6	
% de respondedores al tratamiento			
Crisis de inicio parcial	20	39	0.080 <sup>c</sup>
Todas las crisis	22	39	0.127 <sup>c</sup>
Evaluación global de los padres del mejoramiento en la severidad de las crisis	33	59	0.025 <sup>c</sup>
			0.019 <sup>f</sup>

a Un respondedor al tratamiento se definió como un sujeto cuyo índice de crisis se redujo el 50% o más durante la fase doble-ciego.

b TMP vs placebo; ANDEVA de dos factores (tratamiento y centro) o por rangos

c TPM vs placebo: prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

d % de sujetos quienes tuvieron mejoramiento mínimo, moderado o marcada en la severidad de las crisis

e TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificado por centro

f TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon no estratificado

Los sujetos tratados con topiramato tuvieron un porcentaje de reducción en el índice de crisis de inicio parcial de 33.1% comparado con 10.5% de los sujetos tratados con placebo (p=0.034). Los sujetos tratados con topiramato también tuvieron mayores reducciones en los porcentajes de crisis secundariamente generalizadas y para todas las crisis. El 39% de los pacientes tratados con topiramato fueron respondedores en comparación con 20% de los tratados con placebo, basados en una reducción del 50% o más de las crisis de inicio parcial. En 17% de los sujetos tratados con topiramato y el 2% de los tratados con placebo, fueron

respondedores basados en una definición más rigurosa del 75% de reducción del índice de crisis. Basados en las evaluados globales, 59% de los sujetos con topiramato y 33% de los tratados con placebo tuvieron un mejoramiento en la severidad de crisis; la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa.

Las dosificaciones de topiramato de aproximadamente 9 mg/kg/día fueron bien toleradas en niños con crisis de inicio parcial. Los eventos adversos que requirieron tratamiento estuvieron relacionados con enfermedades propias de la infancia y estacionales (por ejemplo, infecciones de vías respiratorias altas, fiebre, sinusitis) y ocurrieron en índices comparables en los grupos de tratamiento con topiramato o placebo. Se reportaron una lesión y púrpura con más frecuencia en el grupo tratado con topiramato que con placebo. Los eventos adversos más comunes neuropsiquiátricos que se presentaron en los pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, se resumen en el siguiente cuadro. La fatiga, labilidad emocional y dificultad para concentrarse o poner atención, fueron reportados en porcentajes mayores en el grupo de tratamiento con topiramato.

**Incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos más comunes\***  
(Pacientes aleatorizados: protocolo YP)

Sistema/término referido	Placebo n=45		Topiramato n=41	
	No.	%	No.	%
Fatiga	3	7	6	15
Somnolencia	6	13	5	12
Anorexia	5	11	5	12
Labilidad emocional	2	4	5	12
Dificultad para concentrarse/poner atención	1	2	5	12
Problemas de estado de ánimo	5	11	4	10
Reacción agresiva	3	7	4	10
Nerviosismo	3	7	4	10

a Incluye los eventos adversos neuropsiquiátricos reportados por  $\leq$  10% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

La mayor parte de los eventos adversos que requirieron tratamiento fueron de intensidad leve o moderada. No se presentaron fallecimientos durante el estudio o dentro de los 30 días después de la finalización de la fase doble-ciego del estudio. En 3 pacientes tratados con placebo se reportó hospitalización por eventos adversos (agravamiento de crisis en dos sujetos, infección viral en un paciente) y en sujeto tratado con topiramato fue hospitalizado (síntomas asociados con constipación). Un paciente que recibía placebo discontinuó el medicamento debido a evento adverso (rash), mientras que en el grupo con topiramato, ningún paciente discontinuó la terapia debido a eventos adversos.

Basados en las evaluaciones globales del estado mental por los padres, la mayoría de los pacientes tratados con topiramato tuvieron mejoramiento en el estado de alerta, nivel de interacción con el medio ambiente, capacidad para realizar actividades de la vida diaria, y respuesta a preguntas verbales, en mayor cantidad y calidad que los pacientes tratados con placebo.

Excepto por las marcadamente altas cuentas linfocitarias y de eosinófilos, la incidencia de valores anormales de laboratorio clínico, los valores fueron bajos y comparables entre los dos grupos. En 10 sujetos (24%) en el grupo de topiramato y 2 (4%) en el grupo de placebo tuvieron cuentas elevadas de linfocitos. En 7 sujetos (17%) del grupo de topiramato y 4 (9%) en los sujetos tratados con placebo, tuvieron una marcada elevación de eosinófilos. En general, las cuentas elevadas de linfocitos o eosinófilos representan ocurrencias únicas y transitorias y ninguna se consideró como clínicamente relevante y relacionado a la dosis. Una disminución leve en el promedio de peso corporal se presentó en los sujetos tratados con topiramato, y sólo en dos pacientes se reportó como evento

adverso. No hubo cambios clínicamente relevantes en las exploraciones físicas y neurológicas, ECG o signos vitales.

### **Síndrome de Lennox-Gastaut**

Se realizaron 3 estudios en niños con crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Se incluyeron un total de 155 niños y niñas, de edades entre 1 y 18 años.

El protocolo YL fue un estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo para evaluar eficacia y seguridad. Después de completar la fase basal, los sujetos fueron distribuidos al azar para asignar tratamiento con topiramato ( $\leq 6$  mg/kg/día) o placebo en igual cantidad de pacientes, como terapia coadyuvante dos veces al día. El topiramato o placebo fue titulado a la dosis asignada o la máxima tolerada en un periodo de tres semanas de periodo de titulación, seguida de una fase de mantenimiento a la dosis asignada o a la dosis máxima tolerada por 8 semanas. En total 98 fueron distribuidos al azar en la fase doble-ciego del estudio.

El topiramato fue efectivo en la reducción de severidad de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y el número de ataques con caídas (crisis tónico-atónicas), el tipo de crisis más severa asociada con el síndrome de Lennox-Gastaut. Los resultados en el análisis de las variables primarias y secundarias de eficacia, se presentan en el siguiente cuadro:

**Resumen de resultados de eficacia de fase doble-ciego  
(sujetos asignados al azar: protocolo YL)**

<b>Evaluación de eficacia Variables primarias</b>	<b>Placebo</b>	<b>Topiramato</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Cualquiera de:</b>			
1) % de reducción del promedio inicial de todas las crisis, ó	8.8	20.6	0.430 <sup>c</sup>
2) Cada componente de la variable que es:			
- % reducción de crisis con caídas, y	-5.1	14.8	0.041 <sup>c</sup>
- evaluación global de los padres de la severidad de las crisis <sup>a</sup>	28	52	0.037 <sup>b</sup>
<b>Variables secundarias</b>			
% de respondedores al tratamiento <sup>b</sup>			
Todas las crisis	16	17	0.930 <sup>c</sup>
Crisis con caídas (crisis tónico-atónicas)	14	28	0.071 <sup>c</sup>

a Porcentaje de sujetos quienes tuvieron mejoría mínima, mucha o grande mejoría, en comparación con la basal

b Un respondedor al tratamiento se definió como un sujeto cuyo índice de crisis se redujo en 50% o más durante la fase de doble-ciego

c TPM vs placebo: prueba de dos factores o rangos de ANDEVA (análisis de varianza)

d TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon

e TPM vs placebo: prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por centro

Para todos los tipos combinados de crisis, los porcentajes promedio de reducción comparados con la basal en un índice mensual de crisis fue de 20.6% para los sujetos en el grupo de topiramato y 8.8% para el grupo placebo; Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje promedio de reducción en el índice mensual de crisis con caídas –el primer componente de la variable compuesta de eficacia- fue de 14.8% para el topiramato comprado con un aumento en el índice mensual de 5.1% para el grupo placebo (p=0.041). El segundo componente de la variable compuesta de eficacia –evaluación global de los padres de la mejoría en la severidad de las crisis- también favoreció al grupo de topiramato sobre el placebo, 52% de los sujetos del grupo de topiramato experimentaron una reducción en la severidad de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y en el número de crisis con caída, el tipo de crisis más severo asociado al síndrome mencionado.

Para todas las crisis, el porcentaje de respondedores al tratamiento (por ejemplo, sujetos que alcanzaron un 50% o más de reducción en el índice de crisis) fue el mismo para los sujetos tratados con topiramato que con placebo; 17% en el grupo con topiramato y 16% con placebo. Para las crisis con caídas, un mayor número de sujetos del grupo de topiramato (28%) alcanzó un 50% o más de reducción en el índice de estas crisis, que el grupo tratado con placebo (14%).

Las concentraciones plasmáticas de los AE's concomitantes fueron generalmente, comparables en el tiempo entre los dos grupos de tratamiento. Estos resultados indican que los efectos del topiramato observados en este estudio no son mediados a través de los cambios en las concentraciones plasmáticas de los AE's concomitantes.

Las dosificaciones de topiramato superiores a 6 mg/kg/día fueron bien toleradas. Los eventos adversos más comunes asociados con topiramato fueron de naturaleza neuropsiquiátrica e incluyeron: somnolencia, anorexia, nerviosismo, alteraciones de la personalidad, fatiga y mareos. La pérdida de peso ocurrió en 5 sujetos (10%) del grupo de topiramato y en ninguno del grupo placebo. Se resumen en el siguiente cuadro:

**Incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos más comunes\*  
(Pacientes aleatorizados: protocolo YL)**

Sistema/término referido	Placebo n=50		Topiramato n=48	
	No.	%	No.	%
Somnolencia	11	22	20	42
Anorexia	10	20	19	40
Nerviosismo	5	10	10	21
Alteraciones de la personalidad (problemas de comportamiento)	5	10	10	21
Fatiga	2	4	9	19
Insomnio	4	8	5	10
Mareos	0	0	5	10

a Eventos adversos neuropsiquiátricos con tratamiento reportados por  $\leq$  10% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

No se presentaron fallecimientos durante el estudio y ninguno de los sujetos discontinuó prematuramente el tratamiento debido a eventos adversos. En 3 sujetos tratados con topiramato se requirió hospitalización durante el estudio; ninguno de los eventos que condujeron a la hospitalización (agravamiento de crisis, reflujo gastroesofágico y neumonía, otitis media, sinusitis y vómito) fue considerado por los investigadores como relacionados al medicamento en estudio.

Comparado contra placebo, el topiramato no tuvo efectos sobre el estado mental en términos de mejoría del estado de alerta, el nivel de interacción con el medio ambiente, capacidad para realizar actividades de la vida diaria y respuesta a preguntas verbales.

Excepto por las cuantas de linfocitos marcadamente alta, la incidencia de valores anormales de laboratorio clínico fueron bajas y comparables en ambos grupos de tratamiento. En dos pacientes (4%) del grupo tratado con placebo y 8 (17%) del grupo de topiramato se observaron los linfocitos marcadamente elevados. En general, esta elevación marcada de linfocitos en el grupo de topiramato se presentó una sola vez, y de forma transitoria, y estuvo asociada a infecciones interrecurrentes (por ejemplo, broquitis, sinusitis e infección del tracto urinario). No se observaron cambios clínicos relevantes en los exámenes físicos, neurológicos o en el ECG.

En dos estudios abiertos, pilotos sobre seguridad y eficacia, protocolos YK y YKE, se incluyeron 57 pacientes, hombres y mujeres desde los 4 hasta 18 años de edad con crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut quienes utilizaban uno o dos AE's de mantenimiento. Después de dos semanas de fase inicial o basal, cada sujeto recibió dosis ascendentes de topiramato de aproximadamente 1,3,6 y 9 mg/kg/día (sin exceder 800 mg/día) por una semana. Una vez en la dosis de 9 mg/kg/día o a la dosis máxima tolerada, cada sujeto inició la fase de estabilización de 4 semanas de duración. Los resultados de estos estudios se encuentran en fase de análisis hasta ahora.

### **Crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas**

La seguridad y eficacia del topiramato como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas refractarias en sujetos de  $\geq 4$  años de edad fueron evaluadas en dos estudios idénticos: Protocolo YTC (realizado en USA) y YTCE (realizado en USA y Europa). Ambos estudios fueron aleatorios, doble-ciego y controlados con placebo. Después de terminar la fase de inicio o basal, los sujetos fueron distribuidos al azar y asignados en igual número en grupos para recibir topiramato ( $\leq 9$  mg/kg/día) o placebo como terapia coadyuvante dos veces al día en dosis iguales. Se tituló tanto topiramato como placebo a la dosis asignada o a la dosis máxima tolerada en un periodo de 8 semanas, al cual siguió un periodo de mantenimiento de 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de reducción del promedio mensual de crisis de tipo primariamente generalizadas tónico-clónicas (CPGTC) en comparación con el promedio inicial antes de la fase doble-ciego. Se incluyeron 160 sujetos en ambos estudios de entre 4 y 18 años de edad.

Los resultados del estudio YTC indican que el topiramato fue estadísticamente superior al placebo con respecto al porcentaje de reducción en el promedio mensual de crisis y el porcentaje de respondedores al tratamiento para las CPGTC y todas las crisis. El porcentaje de reducción del promedio inicial por mes de crisis numéricamente favorece al topiramato sobre el placebo para las crisis de ausencia (53% vs 45%), crisis mioclónicas (52% vs incremento en crisis de 401%) y crisis tónicas (16% vs aumento del 1%). Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

**Resumen de los resultados de eficacia del estudio de fase doble ciego  
(Todos sujetos distribuidos al azar: Protocolo YTC)**

<b>Evaluación de eficacia</b>	<b>Placebo</b>	<b>Topiramato</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Variable primaria</b>			
% de reducción del promedio inicial por mes de CPGTC	9.0	56.7	0.019 <sup>b</sup>
<b>Variables secundarias</b>			
% de reducción del promedio basal por mes de crisis:	0.9	42.1	0.003 <sup>b</sup>
% de respondedores al tratamiento*			
CPGTC	20	56	0.080 <sup>c</sup>
Todas las crisis	17	46	0.127 <sup>c</sup>
Evaluación global de los padres del mejoramiento en la severidad de las crisis	56	62	0.490 <sup>e</sup> 0.388 <sup>f</sup>

a Un respondedor al tratamiento se definió como un sujeto cuyo índice de crisis se redujo el 50% o más durante la fase doble-ciego.

b TPM vs placebo; ANDEVA de dos factores (tratamiento y centro) o por rangos

c TPM vs placebo: prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

d % de sujetos quienes tuvieron mejoramiento mínimo, moderado o marcada en la severidad de las crisis

e TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificado por centro

f TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon no estratificado

Cuando un respondedor al tratamiento fue definido más rigurosamente como  $\geq 75\%$  de reducción en el índice de crisis, tanto para las CPGTC y todas las crisis, la diferencia entre topiramato (33% y 26%) y placebo (13% y 7%) fue estadísticamente significativo ( $p \leq 0.037$ ). El porcentaje de sujetos quienes no tuvieron crisis, favorece numéricamente al topiramato (13% y 5%) sobre el placebo (5% y 0%) para ambos tipos de crisis. El 62% de

los pacientes con topiramato y 56% con placebo, reportaron mejoría en la severidad de las crisis; la diferencia entre los grupos en cuanto a la mejoría no fue estadísticamente significativa ( $p=0.490$ ). Debido a que las concentraciones plasmáticas de los AE's concomitantes fueron generalmente, comprables sobre el tiempo entre los sujetos tratados con topiramato y placebo, los efectos observados del topiramato en este estudio no estuvieron mediados por los cambios en el plasma de los AE's concomitantes. No se observó una relación consistente entre la eficacia y la concentración plasmática de topiramato.

Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron los asociados con síntomas asociados a enfermedades estacionales en ambos grupos de tratamiento en este estudio. Los eventos adversos neuropsiquiátricos que se reportaron en ambos grupos fueron: Anorexia, dificultad con la memoria, fatiga, nerviosismo, lentitud psicomotora, somnolencia, y alteraciones del habla y relacionados con el habla. En comparación con los siguientes: mareos, insomnio, cefalea, y alteraciones de la personalidad que fueron reportados más frecuentemente en el grupo placebo que con topiramato. Además de estos eventos adversos neuropsiquiátricos, las diferencias entre placebo y topiramato en cuanto a la pérdida de peso (2% placebo, 15% topiramato) y lesiones (20% placebo, 8% topiramato) fueron significativas. En general, los eventos adversos que requirieron tratamiento tuvieron un perfil leve comparado con los resultados ya publicados de eventos adversos relacionados con topiramato en adultos con crisis de inicio parcial. Los resultados se resumen en el siguiente cuadro:

**Incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos más comunes\***  
**(Pacientes aleatorizados: protocolo YTC)**

Sistema/término referido	Placebo n=50		Topiramato n=48	
	No.	%	No.	%
Somnolencia	6	15	10	26
Fatiga	3	7	7	18
Anorexia	3	7	6	15
Dificultad con la memoria	0	0	5	13
Cefalea	8	20	5	13
Mareos	6	15	4	10
Nerviosismo	0	0	4	10
Lentitud psicomotora	1	2	4	10
Problemas del habla y relacionados al habla	1	2	4	10
Insomnio	5	12	1	3
Alteraciones de la personalidad	4	10	0	0

a Eventos adversos neuropsiquiátricos con tratamiento reportados por  $\leq$  10% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

No se presentaron fallecimientos durante el estudio o dentro de los 30 días después del término de la fase doble-ciego. En 2 pacientes (uno tratado con topiramato y otro con placebo) discontinuaron prematuramente el tratamiento, y 6 pacientes (dos tratados con placebo y 4 con topiramato) tuvieron eventos adversos serios.

Comparado contra placebo, el topiramato no tuvo efecto sobre el estado mental de los sujetos en términos de mejoría del estado de alerta, nivel de interacción con el medio ambiente, capacidad para realizar actividades de la vida diaria y respuesta a preguntas verbales.

No se observó toxicidad notoria hematológica, renal o hepática (las escasas anomalías observadas fueron esporádicas, transitorias y no condujeron a la alteración del tratamiento).

Excepto por los cambios leves en el peso corporal, no hubo cambios notorios relacionados con el tratamiento en los signos clínicos, ECG, o en las exploraciones físicas y neurológicas.

Los resultados de eficacia del estudio YTC-E consistentemente favorecen al topiramato sobre el placebo, aunque las comparaciones entre tratamiento generalmente no alcanzaron la significancia estadística utilizando análisis de intención de tratamiento estándar, no ajustados. Los análisis de ajuste para el índice inicial de CPGTC favorecen al topiramato fuertemente, resultando en un valor de p de 0.078 para la variable de eficacia primaria, porcentaje de reducción en el índice de crisis inicial promedio mensual de las CPGTC (57.1% vs 33.2%) y una diferencia altamente significativa ( $p=0.0016$ ) para la comparación entre el porcentaje de respondedores basados en las CPGTC (54% vs 35%). Además, examinando la respuesta al tratamiento utilizando una definición más rigurosa de índice de disminución de crisis del  $\geq 75\%$ , encontramos un 21% de diferencia en la incidencia de la respuesta, que estadísticamente favorece al topiramato (15% vs 36%,  $p=0.040$  no ajustado). Los resultados se ilustran en el siguiente cuadro.

**Resumen de los resultados de eficacia del estudio de fase doble ciego  
(Todos sujetos distribuidos al azar: Protocolo YTC-E)**

<b>Evaluación de eficacia</b>	<b>Placebo</b>	<b>Topiramato</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>N= 40</b>	<b>N= 40</b>	
<b>Variable primaria CPGTC:</b>	<b>N=39</b>	<b>N=40</b>	
% de reducción del promedio inicial por mes	33.2	57.1	0.124 <sup>a</sup> 0.078 <sup>b</sup>
<b>Variable secundaria</b>	<b>N=39</b>	<b>N=40</b>	
% de respondedores al tratamiento <sup>c</sup>	35	54	0.102 <sup>d</sup> 0.016 <sup>e</sup>
<b>Todas las crisis</b>			
<b>Variables secundarias:</b>			
% disminución del promedio mensual de crisis	12.1	26.0	0.212 <sup>e</sup>
% de respondedores al tratamiento <sup>f</sup>	20	10	0.016 <sup>d</sup>
Evaluación global de los padres del mejoramiento en la	33	48	0.026 <sup>g</sup>

a TPM vs placebo: ANDEVA de dos factores (tratamiento y centro) o por rangos

b TPM vs placebo: ANCOVA (análisis de covarianza) de dos factores (tratamiento y centro) por rangos con el índice basal de CPGTC como covariable

c Un respondedor al tratamiento se definió como un sujeto cuyo índice de crisis se redujo el 50% o más durante la fase doble-ciego.

d TPM vs placebo: prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

e TPM vs placebo: Regresión logística incluyendo tratamiento, centro e índice basal e CPGTC como covariables

f % de sujetos quienes tuvieron mejoramiento mínimo, moderado o marcada en la severidad de las crisis

g TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon estratificado por centro

h TPM vs placebo: prueba de suma de rangos de Wilcoxon no estratificado

Los sujetos tratados con topiramato experimentaron una gran reducción en el promedio de crisis con respecto al inicial para todas las crisis, 26% vs 12.1% del grupo placebo. Los resultados de esta comparación estadística no fueron significativos ( $p=0.212$ ). La diferencia observadas en los índices de respondedores entre los grupos de tratamiento para todas las crisis fue del 20%, favoreciendo al grupo tratado con topiramato ( $p=0.061$ ). La diferencia entre los grupos en el porcentaje de sujetos que demostraron una reducción  $\geq$  del 75% en el índice de crisis, favoreció al topiramato (5% vs 30%,  $p= 0.005$ ). El examen de la respuesta por tipo de crisis estuvo limitado por el pequeño número de pacientes en cada una de las categorías de tipo de crisis: sólo las crisis de ausencia y las mioclónicas pudieron ser evaluadas razonablemente. Los porcentajes de promedios de reducción favorecen numéricamente al topiramato en ambos tipos de crisis. El 48% de los sujetos del grupo de topiramato reportaron mejoría marcada o moderada en la severidad de las crisis, comparados con 33% en el grupo placebo que reportaron mejoría moderada. En ninguno de los pacientes tratados con placebo se reportó mejoría marcada. La diferencia entre los grupos de tratamiento para esta evaluación global de la mejoría alcanzó la significancia estadística ( $p=0.026$ ). Entonces, en el análisis no ajustado de intención de tratamiento para las CPGTC se sustenta por el hallazgo de diferencia estadísticamente significativa a favor del

topiramato en las evaluaciones globales de la severidad de las crisis, y no son parte de las variables de eficacia basadas en índices.

Los resultados de los análisis de concentraciones plasmáticas de los AE's concomitantes administrados en los sujetos, no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. No se observó una relación consistente entre la eficacia y la concentración plasmática de topiramato.

En este estudio, los eventos adversos neuropsiquiátricos que requirieron tratamiento como nerviosismo y anorexia, además de anormalidades en la visión y diarrea, fueron los más frecuentemente reportados en el grupo de topiramato, en comparación con el placebo. En comparación, el agravamiento de las crisis, lesiones e infección de la vía respiratoria alta se reportaron con más frecuencia en el grupo de placebo. En un análisis global, el perfil de los eventos adversos neuropsiquiátricos fue más leve comparado con los reportes iniciales del uso de topiramato en adultos con crisis de inicio parcial. En general, estos hallazgos pueden atribuirse al índice de titulación más lento para los adultos, que en los utilizados en otros estudios con adultos con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Los hallazgos se resumen enseguida:

**Incidencia de eventos adversos neuropsiquiátricos más comunes\*  
(Pacientes aleatorizados: protocolo YTC-E)**

Sistema/término referido	Placebo n=40		Topiramato n=40	
	No.	%	No.	%
Somnolencia	7	18	9	23
Cefalea	8	20	9	23
Fatiga	7	18	8	20
Nerviosismo	1	3	8	20
Anorexia	2	5	7	6
Confusión	4	10	6	15

Mareos	6	15	6	15
Insomnio	3	8	5	13
Dificultad con la memoria (sin más especificación)	2	5	4	10
Reacción agresiva	4	10	3	8
Ataxia	4	10	3	8
Agravamiento de crisis	6	15	2	5

a Eventos adversos neuropsiquiátricos con tratamiento reportados por  $\leq$  10% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

Se reportó una muerte súbita en el grupo placebo. En otros 6 sujetos del grupo placebo y 5 del grupo de topiramato se discontinuaron prematuramente el tratamiento. En ambos grupos de tratamiento los eventos adversos asociados con la discontinuación prematura fueron signos y síntomas neuropsiquiátricos. Además de un fallecimiento, otros 11 sujetos (7 del grupo placebo y 4 de topiramato) reportaron eventos adversos serios que se resolvieron hacia el final del estudio. En 11 sujetos (4 del grupo placebo y 7 de topiramato) tuvieron ajustes en la dosis del medicamento en estudio por los eventos adversos, primariamente relacionados con el sistema nervioso central (SNC). La mayor parte de estos eventos se resolvieron disminuyendo la dosis –los 11 sujetos completaron el estudio con la reducción de la dosis. En la mayoría de los sujetos del grupo tratado con topiramato que en el grupo con placebo, mejoraron su estado mental con respecto al inicial, por ejemplo, aumento en el estado de alerta, interacción con el medio ambiente, actividades de la vida diaria y respuesta a preguntas verbales. No se observaron alteraciones severas tanto hematológicas, renales o hepáticas (las que se observaron fueron esporádicas, transitorias y no condujeron a alteración en el tratamiento). Excepto por la pérdida de peso leve, no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los signos vitales, ECG o exámenes físicos o neurológicos.

### **Espasmos infantiles**

Se incluyeron 11 sujetos de edades entre 7 y 40 meses, en un estudio piloto, abierto, unicéntrico para evaluar la tolerabilidad a la dosis y efectos del topiramato en niños con espasmos infantiles. El estudio consistió en 4 fases: inicial, titulación, estabilización y extensión.

Durante la fase inicial, las dosis de los AE's de base de los sujetos permaneció constante. La frecuencia de espasmos y crisis asociadas se registró y se realizó videoEEG. Los sujetos iniciaron con una dosis inicial de topiramato de 25 mg/día y sus AE's concomitantes se disminuyeron de dosis durante la primera semana de la titulación del topiramato. Después se aumentó la dosis de topiramato cada tres días o más lento si no había tolerancia. La titulación fue continua durante 4 semanas o se discontinuó cuando 1) se alcanzaba la dosis máxima permitida de 24 mg/kg/día, 2) cuando se alcanzaba la dosis máxima tolerada o 3) los espasmos no se presentaron durante 7 días. Cuando se determinó que el sujeto había alcanzado uno de estos puntos finales, salía de la fase de titulación y entraba a la fase de estabilización de una semana. Después de completar la fase de estabilización, se realizó un videoEEG. Se realizó determinación urinaria de topiramato en orina colectada de 12 horas, y cuando el sujeto alcanzaba la dosis de 7-9 mg/kg/día o la dosis máxima tolerada no mayor de 10 mg/kg/día. Los sujetos que completaban la fase de estabilización podían continuar recibiendo topiramato en la fase de extensión donde la dosis máxima permitida fue de 35 mg/kg/día.

Actualmente, la fase de titulación está completa y el estudio sigue en marcha. Los datos preliminares indican que el índice de titulación de 3 mg/kg/día permite una rápida titulación con los menores eventos adversos. Dos sujetos están libres completamente de espasmos con la fase inicial de 28 días y con periodo de titulación y estabilización; 8 sujetos tienen un 50% de reducción de los espasmos, y 5 tienen reducción del 75% con respecto al promedio inicial. Los demás sujetos tenían cero espasmos ya en la fase de extensión. Para aquellos sujetos libres de espasmos durante los primeros 28 días la dosis fue entre 6 y 10 mg/kg/día. El topiramato no parece ser metabolizado de forma significativamente diferente en los niños que en los adultos. Los eventos adversos más frecuentes fueron irritabilidad, llanto y otitis media.

### **JUSTIFICACION:**

En 6 estudios clínicos doble-ciego realizados en USA y Europa Occidental, han demostrado la eficacia del topiramato como terapia coadyuvante en sujetos adultos con crisis de inicio parcial refractarias, con o sin generalización secundaria. En 4 estudios realizados en USA y Europa, sugieren en niños con crisis de inicio parcial en niños, crisis asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut con crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas.

Aún con los avances en materia de farmacología, se estima que al menos un 20% de todos los pacientes con epilepsia no son sensibles de obtener un control adecuado de sus eventos epilépticos con fármacos antiepilépticos, el problema es particularmente frecuente en epilepsias infantiles en donde las crisis parciales y algunos síndromes epilépticos, como el Lennox Gastaut, se asocian frecuentemente con resistencia al control farmacológico.

En este estudio abierto se realizará para investigar el perfil de seguridad y la eficacia del topiramato como terapia coadyuvante en sujetos pediátricos con crisis parciales con inadecuado control.

### **OBJETIVO :**

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del topiramato como terapia coadyuvante en sujetos pediátricos con crisis de inicio parcial (con o sin generalización secundaria) con inadecuado control, o crisis asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut, crisis generalizadas tónico-clónicas, crisis mioclónicas o de ausencia.

## **HIPOTESIS:**

Ho - Los pacientes sometidos a tratamiento con Topiramato tendrán una reducción significativa de la frecuencia de sus crisis epilépticas.

H<sub>1</sub> - Los pacientes sometidos a tratamiento con Topiramato no tendrán una reducción significativa de la frecuencia de sus crisis epilépticas.

## **METODO :**

### **REVISION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trató de un estudio abierto, para evaluar la eficacia y seguridad del topiramato como terapia coadyuvante en pacientes pediátricos con epilepsia con inadecuado control.

Se incluyeron pacientes que padecían de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, crisis asociadas con Síndrome de Lennox-Gastaut, generalizadas tónico-clónicas, mioclónicas o de ausencia, con uno o más AE's concomitantes.

Se realizó una visita clínica 14 días antes de la primera toma de la dosis de topiramato (Visita 1) para realizar los procedimientos de detección de criterios de exclusión. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito firmado antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

La dosis inicial fue de aproximadamente 1 mg/kg/día, redondeando a la dosis más próxima de cápsula o tableta, sin exceder los 50 mg/día. Las dosis fueron tituladas en forma creciente de acuerdo con el siguiente cuadro:

	<b>REGIMEN</b>	<b>DOSIS DIARIA TOTAL (mg/kg)</b>
Semana 1	h.s.	1
Semana 2	b.i.d (dos veces al día)	3
Semana 3	b.i.d.	4
Semana 4	b.i.d.	5
Semana 5	b.i.d.	6
Semana 6	b.i.d.	7
Semana 7	b.i.d.	8
Semana 8	b.i.d.	9

Los intervalos de titulación y las dosis se ajustaron para cada individuo para lograr su dosis óptima a discreción del investigador. La mayoría de los pacientes, alcanzaron la eficacia a una dosis de 5-9 mg/kg/día.

Después de la dosis inicial de topiramato, las visitas clínicas se realizaron mensualmente (Visitas 3-8) para los primeros 6 meses. Después de estos 6 meses de terapia con topiramato, las visitas clínicas se realizaron cada 3 meses hasta alcanzar un año de seguimiento.

La dosis de los AE's concomitantes se ajustaron en los casos necesarios.

Los sujetos pueden continuar en el estudio hasta su terminación (un año) o se desarrolle un criterio de discontinuación de éste.

## **POBLACION DEL ESTUDIO**

### **CONSIDERACIONES GENERALES**

Se incluyeron 20 pacientes (1-18 años) con epilepsia con inadecuado control en este estudio.

Los criterios de inclusión/exclusión específicos se describen en las siguientes secciones.

La dosis inicial fue de aproximadamente 1 mg/kg/día, redondeando a la dosis más próxima de cápsula o tableta, sin exceder los 50 mg/día. Las dosis fueron tituladas en forma creciente de acuerdo con el siguiente cuadro:

	<b>REGIMEN</b>	<b>DOSIS DIARIA TOTAL (mg/kg)</b>
Semana 1	h.s.	1
Semana 2	b.i.d (dos veces al día)	3
Semana 3	b.i.d.	4
Semana 4	b.i.d.	5
Semana 5	b.i.d.	6
Semana 6	b.i.d.	7
Semana 7	b.i.d.	8
Semana 8	b.i.d.	9

Los intervalos de titulación y las dosis se ajustaron para cada individuo para lograr su dosis óptima a discreción del investigador. La mayoría de los pacientes, alcanzaron la eficacia a una dosis de 5-9 mg/kg/día.

Después de la dosis inicial de topiramato, las visitas clínicas se realizaron mensualmente (Visitas 3-8) para los primeros 6 meses. Después de estos 6 meses de terapia con topiramato, las visitas clínicas se realizaron cada 3 meses hasta alcanzar un año de seguimiento.

La dosis de los AE's concomitantes se ajustaron en los casos necesarios.

Los sujetos pueden continuar en el estudio hasta su terminación (un año) o se desarrolle un criterio de discontinuación de éste.

## **POBLACION DEL ESTUDIO**

### **CONSIDERACIONES GENERALES**

Se incluyeron 20 pacientes (1-18 años) con epilepsia con inadecuado control en este estudio.

Los criterios de inclusión/exclusión específicos se describen en las siguientes secciones.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Los sujetos deberán tener entre 1 y 18 años de edad y pesar por lo menos 11 kg.
2. Si son mujeres en edad post-menarquia, deben estar en control efectivo de la natalidad. La abstinencia es un método aceptable. Las pacientes quienes elijan iniciar la vida sexual activa, deben discutir el uso del método apropiado de control natal con su médico general o familiar.
3. Los sujetos con más de tres años de edad deben tener una historia  $\geq$  1 año, y los sujetos con menos de tres años de edad  $>6$  meses de epilepsia. La epilepsia se debe caracterizar por crisis de inicio parcial (con o sin generalización secundaria), crisis asociadas con Síndrome de Lennox-Gastaut, crisis generalizadas tónico-clónicas, mioclónicas o de ausencia.
4. Durante el periodo precedente a su entrada a este estudio, los registros del paciente deben demostrar la frecuencia y tipo de crisis. Los sujetos deben tener epilepsia con inadecuado control a pesar de tener tratamiento apropiado con AE's concomitantes aprobados en el país participante.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Sujetos que no padezcan epilepsia, tales como pseudocrisis (crisis psicogénicas) o crisis debidas a alteraciones metabólicas, por toxicidad, por infección activa o neoplasia.
2. Sujetos con epilepsia rolándica benigna.
3. Sujetos que no experimenten crisis durante 4 semanas previas a la visita 2 (cuando se entrega el medicamento de estudio).

4. Historia de status epilepticus en los pasados tres meses a su inclusión en el estudio.
5. Sujetos con alteraciones progresivas o degenerativas (por ejemplo, errores congénitos del metabolismo como gangliosidosis).
6. Alguna condición social o médica la cual puede impedir su participación libre o su seguridad durante el estudio.
7. Malformaciones arteriovenosas o lesión progresivo como tumor (por ejemplo, glioblastoma). Si es posible, se debe confirmar su ausencia mediante estudios de imagen. Si se realizó algún estudio de imagen anterior, no deben existir cambios desde esa fecha.
8. Pacientes con cáncer.
9. Pacientes con historia de nefrolitiasis.
10. Historia de eventos tromboticos como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
11. Sujetos con medicamentos concurrentes durante el mes anterior, que incluyen acetazolamida, zonisamida, triamtereno, o cualquier medicamento asociado con nefrolitiasis.
12. Los sujetos femeninos con potencial de reproducción que no practiquen métodos de anticoncepción, o con embarazo (determinado por prueba de embarazo sérica, realizado inmediatamente antes de su entrada al estudio), personal de enfermería.
13. Sujetos quienes a juicio del investigador, tengan factores de riesgo para intentar suicidio.

14. Sujetos quienes hayan participado en cualquier estudio anterior con topiramato, que hayan recibido la forma comercial del medicamento y hayan experimentado falla, o hayan abandonado el estudio por intolerancia o falta de eficacia. Dicha terapia se debe de haber seguido durante un tiempo suficiente y con la forma comercial del topiramato.
15. Pacientes quienes no sean capaces de tomar sus medicamentos y de mantener actualizado su diario de crisis en forma independiente o aún con asistencia. En caso de requerir asistencia, se debe asegurar una adherencia a los tratamientos, y la esperada para este estudio. Esta debe ser consistente durante todo el estudio.
16. Pacientes que cursan con metabolopatías, hepatopatías o enfermedades de médula ósea demostradas por clínica y laboratorio dirigido.

### **ALEATORIDAD Y CEGUEDAD DEL ESTUDIO**

Fue un estudio abierto, no comparativo, por lo que no se requirió de procedimientos de distribución aleatoria o de ceguedad del medicamento.

### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

El topiramato fue proporcionado en cápsulas de 15, 25 o 50 mg y en tabletas conteniendo 50 y 100 mg de topiramato.

14. Sujetos quienes hayan participado en cualquier estudio anterior con topiramato, que hayan recibido la forma comercial del medicamento y hayan experimentado falla, o hayan abandonado el estudio por intolerancia o falta de eficacia. Dicha terapia se debe de haber seguido durante un tiempo suficiente y con la forma comercial del topiramato.
15. Pacientes quienes no sean capaces de tomar sus medicamentos y de mantener actualizado su diario de crisis en forma independiente o aún con asistencia. En caso de requerir asistencia, se debe asegurar una adherencia a los tratamientos, y la esperada para este estudio. Esta debe ser consistente durante todo el estudio.
16. Pacientes que cursan con metabolopatías, hepatopatías o enfermedades de médula ósea demostradas por clínica y laboratorio dirigido.

#### **ALEATORIDAD Y CEGUEDAD DEL ESTUDIO**

Fue un estudio abierto, no comparativo, por lo que no se requirió de procedimientos de distribución aleatoria o de ceguedad del medicamento.

#### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

El topiramato fue proporcionado en cápsulas de 15, 25 o 50 mg y en tabletas conteniendo 50 y 100 mg de topiramato.

La dosis inicial fue de aproximadamente 1 mg/kg/día, redondeando a la dosis más próxima de cápsula o tableta, sin exceder los 50 mg/día. Las dosis fueron tituladas en forma creciente de acuerdo con el siguiente cuadro:

	<b>REGIMEN</b>	<b>DOSIS DIARIA TOTAL (mg/kg)</b>
Semana 1	h.s.	1
Semana 2	b.i.d (dos veces al día)	3
Semana 3	b.i.d.	4
Semana 4	b.i.d.	5
Semana 5	b.i.d.	6
Semana 6	b.i.d.	7
Semana 7	b.i.d.	8
Semana 8	b.i.d.	9

\* Los sujetos que pesen menos de 20 kg pueden iniciar con 15 mg/kg/día; los pacientes que pesen entre 20-25 kg pueden iniciar con 25 mg/día.

#### **APEGO AL TRATAMIENTO**

El investigador o el personal designado mantuvo un registro de todo el medicamento del estudio que se proporcionó, para verificar la administración correcta del medicamento.

#### **TRATAMIENTO CONCOMITANTE**

Al iniciar el estudio, los sujetos debían estar tomando uno o más AE's concomitantes aprobados para su comercialización. Los AE's concomitantes pueden ser subsecuentemente retirados en un intento por dejar el topiramato como monoterapia, a discreción del investigador.

Debido a la posibilidad de mayor riesgo de formación de cálculos renales por el uso de los siguientes medicamentos, no se utilizaron durante el tratamiento con topiramato: acetazolamida, zonisamida y triamtereno.

La dosis inicial fue de aproximadamente 1 mg/kg/día, redondeando a la dosis más próxima de cápsula o tableta, sin exceder los 50 mg/día. Las dosis fueron tituladas en forma creciente de acuerdo con el siguiente cuadro:

	<b>REGIMEN</b>	<b>DOSIS DIARIA TOTAL (mg/kg)</b>
Semana 1	h.s.	1
Semana 2	b.i.d (dos veces al día)	3
Semana 3	b.i.d.	4
Semana 4	b.i.d.	5
Semana 5	b.i.d.	6
Semana 6	b.i.d.	7
Semana 7	b.i.d.	8
Semana 8	b.i.d.	9

\* Los sujetos que pesen menos de 20 kg pueden iniciar con 15 mg/kg/día; los pacientes que pesen entre 20-25 kg pueden iniciar con 25 mg/día.

#### **APEGO AL TRATAMIENTO**

El investigador o el personal designado mantuvo un registro de todo el medicamento del estudio que se proporcionó, para verificar la administración correcta del medicamento.

#### **TRATAMIENTO CONCOMITANTE**

Al iniciar el estudio, los sujetos debían estar tomando uno o más AE's concomitantes aprobados para su comercialización. Los AE's concomitantes pueden ser subsecuentemente retirados en un intento por dejar el topiramato como monoterapia, a discreción del investigador.

Debido a la posibilidad de mayor riesgo de formación de cálculos renales por el uso de los siguientes medicamentos, no se utilizaron durante el tratamiento con topiramato: acetazolamida, zonisamida y triamtereno.

**EVALUACIONES DE ESTUDIO**  
**PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO POR CONSULTA**  
**Panorama General**

Los datos iniciales basales se recolectaron en registros retrospectivos dos semanas antes de la visita de revisión de criterios y prospectivamente dos semanas después de esta visita y antes de iniciar la dosis de topiramato. Se realizó exploración física y electrocardiograma además de revisión de historia de crisis en la visita 1. Se realizaron anotaciones de signos vitales, peso, estatura y curvas de crecimiento en cada visita. Se realizaron estudios de laboratorio en las visitas establecidas por este protocolo. Las evaluaciones globales de los sujetos o sus padres con la terapia con topiramato fueron realizadas 6 meses después del inicio de la terapia y en la visita final.

**Visita 1- Inicial y de inclusión- 2 semanas antes de la terapia con topiramato**

Se realizaron los siguientes procedimientos dos semanas antes de que el sujeto tomara la dosis inicial de topiramato:

1. Se discutió el estudio con el sujeto, sus padres o tutores y obtuvo el consentimiento informado por escrito como lo indican las regulaciones locales.
2. Se llenó el formato de la historia médica y de crisis
3. Revisión de los criterios de inclusión/exclusión
4. Se Realizó examen físico
5. Se ordenaron estudios de laboratorio, incluyendo prueba sérica de detección de embarazo, si es aplicable. Esta prueba debe confirmarse como negativa antes de

administrar el medicamento de estudio. Para la lista completa de estudios de laboratorio vea el anexo 3.

6. Registrar tensión arterial y frecuencia cardíaca.
7. Registrar peso, estatura y curva de crecimiento completo.
8. Entregar al paciente el diario de crisis.

#### **Visita 2 (día 1)- Fase inicial**

En la visita 2 se realizó después de la visita anterior para obtener los datos prospectivos del número y características de las crisis.

Se realizaron los siguientes procedimientos antes de que el paciente iniciara con el topiramato:

1. Revisión de la historia médica y de las crisis, de criterios de inclusión/exclusión.
2. Registro de frecuencia cardíaca y tensión arterial.
3. Registro de peso, talla y curva completa de crecimiento.
4. Recolección y revisión del diario de crisis.
5. Entregar nuevo diario de crisis.

Los sujetos que llenaron los criterios de inclusión, que no tuvieron criterios de exclusión entraron al estudio y recibieron la primera dosis de topiramato.

#### **Visitas 3 a la 8 (meses 1 al 6)- fase inicial**

Durante los primeros 6 meses después de la dosis inicial de topiramato, se realizaron visitas mensuales. Se hicieron las siguientes valoraciones en las entrevistas subsiguientes:

1. Obtener las muestras para el laboratorio clínico en los meses 3 y 6 (visitas 5 y 8) solamente. Para la lista completa de pruebas de laboratorio ver anexo 3.
2. Realizar evaluaciones globales en la visita 8 solamente (mes 6)
3. Registrar tensión arterial y frecuencia cardíaca.
4. Registrar peso, talla y curva de crecimiento completa.
5. Monitoreo de eventos adversos.
6. Colectar y contar el medicamento de estudio no utilizado.
7. Entregar el medicamento de estudio correspondiente.
8. Recolectar y revisar el diario de crisis.
9. Entregar nuevo diario de crisis.

## **EVALUACIONES DE EFICACIA**

Las crisis se codificaron de acuerdo a la Clasificación Internacional según su modificación de 1981 (Anexo 1). Cada paciente o persona al cuidado de éste, registró en un el tipo de cada crisis sufrida durante el estudio. Se enseñó al paciente, a los padres o tutores, o personas al cuidado de éste, sobre el tipo de registros de crisis y su verificación.

## **EVALUACIONES DE SEGURIDAD**

Las siguientes evaluaciones de seguridad se llevaron a cabo durante el estudio:

1. Eventos adversos

1. Obtener las muestras para el laboratorio clínico en los meses 3 y 6 (visitas 5 y 8) solamente. Para la lista completa de pruebas de laboratorio ver anexo 3.
2. Realizar evaluaciones globales en la visita 8 solamente (mes 6)
3. Registrar tensión arterial y frecuencia cardíaca.
4. Registrar peso, talla y curva de crecimiento completa.
5. Monitoreo de eventos adversos.
6. Colectar y contar el medicamento de estudio no utilizado.
7. Entregar el medicamento de estudio correspondiente.
8. Recolectar y revisar el diario de crisis.
9. Entregar nuevo diario de crisis.

## **EVALUACIONES DE EFICACIA**

Las crisis se codificaron de acuerdo a la Clasificación Internacional según su modificación de 1981 (Anexo 1). Cada paciente o persona al cuidado de éste, registró en un el tipo de cada crisis sufrida durante el estudio. Se enseñó al paciente, a los padres o tutores, o personas al cuidado de éste, sobre el tipo de registros de crisis y su verificación.

## **EVALUACIONES DE SEGURIDAD**

Las siguientes evaluaciones de seguridad se llevaron a cabo durante el estudio:

1. Eventos adversos

2. Pruebas de laboratorio
3. Signos vitales, incluyendo peso y talla.

## **REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS**

**Definiciones:** A continuación se colocan algunas de las definiciones con las que se maneja el criterio de efecto adverso.

**Evento adverso (EA):** Cualquier evento desagradable, nocivo o no intencional, sufrido por un paciente en un estudio clínico de un agente de investigación, ya sea que se considere relacionado o no a dicho agente. Esta definición también incluye (1) eventos que resulten del abuso, el retiro o la sobredosificación del agente y (2) síntomas notificados por el paciente, signos detectados por el investigador u otro observador competente y desviaciones de la normalidad médicamente importantes en los resultados de investigaciones auxiliares.

**Evento adverso surgido por el tratamiento:** Un EA que se presenta por primera vez o que se agrava en severidad o frecuencia después de la administración del agente de investigación. Esto incluye cualquier cambio según los hallazgos del examen físico de la basal o resultados de los procedimientos de diagnóstico (ej., prueba de laboratorio, ECG, rayos-X) que sean clínicamente significativos, i.e., que requiera el diagnóstico o la intervención terapéutica más allá de la confirmación solamente; Sin embargo, dicho hallazgo no deberá registrarse como un EA separado en caso de estar intrínseco en un diagnóstico clínico registrado como un EA o que dé como resultado dicho diagnóstico.

**Evento adverso serio:** Cualquier EA que sea fatal, que amenace inmediatamente la vida del paciente (i.e., que presente un riesgo inmediato de muerte al momento del EA, no un EA que hipotéticamente pudiera causarla en caso de ser más severo), que requiera o prolongue la hospitalización del paciente interno, que cause incapacidad permanente o significativa, que sea resultado de sobredosis, que sea una anomalía congénita o cáncer o bien, que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir secuelas permanentes, cualquiera de los resultados mencionados arriba o el desarrollo de dependencia o abuso del medicamento. Una sobredosis se define como una exposición sin un objetivo terapéutico específico a una dosis de por lo menos el doble de la dosis diaria máxima indicada en el protocolo del estudio.

### **Procedimientos**

#### **Todos los Eventos Adversos**

- Se alentó a los pacientes a que notificarán de manera espontánea los EA surgido por el tratamiento o ante el cuestionamiento general, no específico (ej., "¿Cómo ha sido su estado de salud desde su última consulta?"). Para cada EA surgido por el tratamiento que notifique el paciente, el investigador deberá obtener toda la información requerida para llenar la página de Eventos Adversos de la forma de reporte de caso, de acuerdo con los lineamientos que incluye.
- Se registraron todos los EA surgidos por el tratamiento, independientemente de su seriedad, severidad o la supuesta relación con el tratamiento de estudio, utilizando terminología médica en el documento fuente y en la página de EA. Los investigadores registramos en la página de EA la opinión acerca de la relación de los EA y el tratamiento del estudio.

- Se hizo un seguimiento de todos los EA surgidos por el tratamiento, hasta su resolución o hasta alcanzar un punto final clínico estable.

## **FINALIZACION/RETIRO DEL ESTUDIO**

Los pacientes podrán continuar en el estudio hasta que se retiren voluntariamente, o hasta que el topiramato sea aprobado para la indicación de uso en pacientes pediátricos con epilepsia con inadecuado control en el país participante o discontinuación del medicamento.

Los sujetos que completarán el estudio cuando terminen los 6 meses de la fase inicial. Los pacientes quienes se retiren del estudio antes de la finalización de los 6 meses de la fase inicial no se considerarán completos.

Los sujetos podrán retirarse del estudio por alguna de las siguientes razones:

- Eventos adversos
- Elección del paciente
- Pérdida durante el seguimiento
- Otras

Si una mujer resulta embarazada durante el estudio, deberá discontinuar el tratamiento, salir del estudio y tener seguimiento hasta el término del embarazo.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

El promedio mensual de crisis inicial fue determinado en la cuenta retrospectiva de dos semanas y en la cuenta prospectiva también de dos semanas, antes de entrar al estudio. Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas para el índice promedio de reducción de crisis mensual durante la fase inicial. Además se realizó análisis estratificados por tipo de crisis, formas de dosificación y por grupos de edad.

Además se realizó el análisis estadístico y resumen de los índices de reducción del promedio mensual de crisis después de la fase inicial

La determinación del tamaño de la muestra está basada en consideraciones estadísticas ya conocidas.

- Se hizo un seguimiento de todos los EA surgidos por el tratamiento, hasta su resolución o hasta alcanzar un punto final clínico estable.

## **FINALIZACION/RETIRO DEL ESTUDIO**

Los pacientes podrán continuar en el estudio hasta que se retiren voluntariamente, o hasta que el topiramato sea aprobado para la indicación de uso en pacientes pediátricos con epilepsia con inadecuado control en el país participante o discontinuación del medicamento.

Los sujetos que completarán el estudio cuando terminen los 6 meses de la fase inicial. Los pacientes quienes se retiren del estudio antes de la finalización de los 6 meses de la fase inicial no se considerarán completos.

Los sujetos podrán retirarse del estudio por alguna de las siguientes razones:

- Eventos adversos
- Elección del paciente
- Pérdida durante el seguimiento
- Otras

Si una mujer resulta embarazada durante el estudio, deberá discontinuar el tratamiento, salir del estudio y tener seguimiento hasta el término del embarazo.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

El promedio mensual de crisis inicial fue determinado en la cuenta retrospectiva de dos semanas y en la cuenta prospectiva también de dos semanas, antes de entrar al estudio. Se realizaron pruebas estadísticas descriptivas para el índice promedio de reducción de crisis mensual durante la fase inicial. Además se realizó análisis estratificados por tipo de crisis, formas de dosificación y por grupos de edad.

Además se realizó el análisis estadístico y resumen de los índices de reducción del promedio mensual de crisis después de la fase inicial

La determinación del tamaño de la muestra está basada en consideraciones estadísticas ya conocidas.

## RESULTADOS

Se llevó a cabo el estudio en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del mes de Marzo de 1998 al 31 de agosto de 1999 a través de los procedimientos descritos en las páginas anteriores. A continuación se hace una tabla donde se anotan todos los sujetos incluidos en el estudio

Sexo	Edad	Tipo de crisis	Núm. crisis previas Tratamiento (sem)	Etiología
Mas	8añ3m	CCPSG	28	Atrofia hemiserebral izquierda
Fem	7añ7m	SLG	50	Encefalopatía Hipóxica
Mas	7añ5m	SLG	40	Encefalopatía Hipóxica
Fem	3añ5m	CCPSG,CA	35,7	Criptogénica
Fem	6añ9m	CCP,CA,CM	28,100,7	Hemorragia parietal izquierda
Mas	7añ3m	SLG	28	Encefalopatía Hipóxica
Mas	8añ5m	SLG	21	Encefalopatía Hipóxica
Fem	5añ6m	CCP	35	Encefalopatía Hipóxica
Mas**	7años	SLG	50	Encefalopatía Hipóxica
Mas	8añ4m	CCP	49	Holoprosencefalia
Mas**	8añ9m	SLG	21	Encefalopatía Hipóxica
Mas	14años	CCPSG	24	Encefalopatía Hipóxica
Mas	10años	CCPSG	28	Secuelas de Hemorragia cerebral
Fem	5años	CCP	100	Encefalopatía Hipóxica
Mas	12añ3m	CCPSG	40	Esclerosis mesio-temporal
Mas	5añ2m	CCPSG	42	Encefalopatía Hipóxica
Fem	2añ6m	CCPSG	7	Criptogénica
Fem	6añ2m	CCPC	50	Criptogénica
Fem	11años	CCPC	7	Encefalopatía Hipóxica
Mas	4añ3m	CCP,CCPC	10,100	Atrofia cerebral
Mas	3añ3m	CCPSG	20	Encefalopatía Hipóxica
Mas**	1añ2m	CCPSG	4	Lesión opercular izquierda

Mas: Masculino, Fem: Femenino, (sem) número de crisis semanal, CCPSG: Crisis parciales secundariamente generalizadas, CCP: Crisis convulsivas parciales, CM: Crisis mioclónicas, SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut, CA: Crisis atónicas, CCPC: Crisis convulsivas parciales complejas.

De lo anterior, podemos observar total de 22 pacientes, de los cuales tres no concluyeron el estudio, en uno de los casos por efecto adverso al medicamento con alteraciones en el

estado general y de alerta y en otros dos de los casos por mala respuesta al tratamiento sin mejoría de las crisis, por lo cual se decidió por parte de los padres abandonar el estudio (estos pacientes se les colocó un asterisco en la tabla para su referencia.) En los otros dos casos fue secundario a un aumento o no modificación de el número de crisis presentadas posterior a los tres meses de tratamiento.

De un total de 19 pacientes tenemos una relación de sexos masculino: femenino de 1.3 a 1 (11 masculinos vs 8 femeninos, 57%-43%) con un predominio en el estudio del sexo masculino.

Dentro del rango de edad, este fue de los 2 años 6 meses a los 14 años de edad, con un promedio de edad de 7 años 2 meses.

#### **Tipo de crisis convulsiva.**

El tipo de crisis convulsivas más frecuentemente observadas fueron las crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas en 8 de los pacientes (42%) seguidas de las crisis parciales motoras en 7 pacientes( 36%) y el Síndrome de Lennox-Gastaut en 4 de los pacientes (21%)

La mayoría de los pacientes en el momento de ingresar al protocolo de estudio se encontraban en tratamiento con dos o más anticonvulsivos en uso (tres anticonvulsivos 7[36%] siendo los más frecuentes el valproato de sodio y la lamotrigina junto con las benzodiacepinas.

### Reducción de crisis convulsivas.

Cuando se realizó el análisis de la reducción de crisis posterior al inicio del tratamiento se pudo observar la siguiente relación:

Porcentaje de reducción de crisis	1 mes	3 meses	6 meses	Final	N. AE's
Sin mejoría	11(57%)	7(36%)	3(15%)	3(15%)	4(AVP, VG BDZ, LTM)
< del 25%	4(21%)	3(15%)	2(10%)	1(5.2%)	3(AVP, CBZ LMT)
> o = al 50%	2(10%)	1(5.2%)	1(5.2%)	2(10%)	3(AVP, BDZ)
> 75%	1(5.2%)	3(15%)	5(26%)	3(15%)	2 (AVP BDZ)
Libre de crisis	1(5.2%)	5(26%)	8(42%)	10(52%)	2 (AVP y BDZ)

Los meses indican el tiempo de iniciado el tratamiento. No. De AE's: Número de anticonvulsivos al final del tratamiento. Entre paréntesis se coloca el anticonvulsivo con el cual se encuentra asociado el topiramato. AVP (ácido valproico o valproato de magnesio), CBZ (carbamazepina), LMT (Lamotrigina) BDZ( benzodiazepinas), VGB (vigabatrina).

Como podemos observar la mayoría de los pacientes se encontraron con un adecuado control (que se considera mejoría en  $> \text{ó} = \text{al } 50\%$  en la reducción de las crisis) posterior a los tres meses de tratamiento. En general, las crisis que mejor son controladas son las crisis convulsivas parciales motoras y las crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas con un porcentaje por arriba del 80%. En muchos de los pacientes se observa que la mejor asociación es con el valproato de magnesio, medicamento con el que se tiene

una menor interacción en cuanto a su metabolismo reportada de un solo 14% en la disminución de sus niveles séricos del medicamento y complementándose en su mecanismo de acción. Además otra asociación que observamos frecuentemente es con las benzodiazepinas (especialmente clonazepam y clobazam) debido a que el topiramato no controla o mejora las crisis mioclónicas y menor grado las atónicas, por lo que en pacientes con el Síndrome de Lennox-Gastaut se debe mantener con alguno de estos medicamentos para mantener el adecuado control de las crisis convulsivas, ya que en los pacientes que se trato de llegar a monoterapia se incrementó la presencia de este tipo de crisis.

#### Efectos adversos

Efecto adverso	No. pacientes	Porcentaje	intensidad
Somnolencia	15	78%	++
Hiporexia	17	84%	++,+++
Epigastralgia	10	52%	+,++
Agitación	8	42%	++
Insomnio	4	21%	+
Pérdida de peso	6	31.5%	+,++
Estreñimiento	3	15.7%	+
Diarrea	6	31.5%	+,++

Intensidad: + (leve) ++ (moderado) +++ (intenso)

El efecto secundario más importante fue la hiporexia, en la cual en un tercio de los pacientes provocó una pérdida de peso transitoria. Otro efecto secundario importante fue la

somnolencia, incluso en un paciente (1 año 2 meses) fue tan importante la somnolencia y la alteración en sus actividades diarias que fue el motivo de suspensión del tratamiento.

Es importante notar que la mayoría de los efectos adversos se observan durante las primeras semanas del tratamiento, en general las tres primeras semanas y posteriormente tiende a desaparecer el efecto indeseable. En algunos casos la disminución de la dosis total del topiramato ayudo a mejorar estas alteraciones.

No hubo modificación en los estudios de laboratorio detectados. Unicamente se pudo observar en los exámenes generales de orina la aparición de cristales de oxalato de calcio y cristales de fosfato en 3 de los pacientes (15.2%), sin que esto ameritará la suspensión del tratamiento y con una ingesta mayor de líquidos se observó mejoría del mismo.

## DISCUSION

El Topiramato es un anticomitial de la nueva generación de medicamentos que se han propuesto para ayudar en el control de las crisis convulsivas de difícil control. En este estudio se demostró que es un medicamento indicado en aquellos individuos que presentan crisis convulsivas de difícil control que no han mejorado con los medicamentos anticomiciales convencionales, y que se encuentra con un reducido número de efectos adversos, los cuales en la mayoría de los casos desaparecen con el transcurrir del tiempo (en general mejoran en semanas) y en la mayoría de los casos no es necesario eliminar el medicamento, solo en algunas condiciones disminuir su dosis.

Se pudo observar también que es un medicamento efectivo contra las crisis convulsivas parciales motoras, las crisis parciales complejas y las crisis convulsivas parciales secundariamente generalizadas. No es efectivo contra las crisis mioclónicas ni las crisis atónicas, por lo cual en pacientes con dos tipos de crisis es un medicamento indicado como terapia coadyuvante.

En general, el medicamento de elección de los nuevos anticomiciales para crisis parciales de difícil control es la Lamotrigina, sin embargo, posterior al estudio creemos que este medicamento puede desplazar a la misma ya que a parte de tener un adecuado espectro y ayudar al buen control de las crisis no tiene el riesgo de presentar las alteraciones dérmicas tan frecuentemente observadas con la lamotrigina. Además, iniciando de manera paulatina con el incremento de las dosis se ha podido observar una disminución en los efectos adversos del medicamento.

Aún falta experiencia clínica para poder recomendar como medicamento de primera elección en los casos de crisis parciales o de evidencia de alteración focal en la etiología de

las crisis pero creemos que deberán realizarse estudios con el fin de evaluar efectividad contra los anticomiciales considerados como medicamentos de primera linea como son el ácido valproico o la carbamazepina, sin embargo, creemos que es un medicamento que da la esperanza de un buen control a dosis bajas ( entre 4-8 mgkgd) sin los efectos indescables de los otros anticomiciales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. J Roger, M Bureau, Ch Dravet Editores. Second edition. John Libbey 1992: 115-131.
2. [Nosology of Lennox-Gastaut syndrome] Zur Nosologie des Lennox-Gastaut-Syndroms. Hirt-HR. *Nervenarzt*. 1996; 67(2): 109-22
3. Recent advances in the pharmacotherapy of epilepsy. Bazil MK; Bazil CW. *Clin Ther*. 1997; 19(3): 369-82.
4. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ. *Epilepsia*. 1994; 35(2): 450-60.
5. Newer antiepileptic drugs. Towards an improved risk-benefit ratio. Patsalos PN, Sander JW. *Drug Saf* 1994; 11(1): 37-67.
6. Drug interaction profile of topiramate. Bourgeois BF. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl 2): S14-S17.
7. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. Fisher R, Blum D. *Epilepsia*. 1995; 36 (Suppl 2): S105-14.
8. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: experience in the United States with three novel drugs. French JA. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl 2): S23-S26
9. New antiepileptic drugs. Overcoming the limitations of traditional therapy. Sirven JI, Liporace JD. *Postgrad Med*. 1997 Jul; 102(1): 147-50.
10. Topiramate. Glauser TA. *Semin Pediatr Neurol*. 1997; 4(1): 34-42.
11. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. Glauser TA. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S37-41.
12. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, Doose DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996; 37(8): 774-80.
13. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. *Epilepsia* 1997; 38(suppl 1): s28-30.
14. Biton V. Preliminary open-level experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 1): s42-4.

15. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25(3): 217-24.
16. Walker MC, Sander JW. Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. *Seizure* 1996; 5(3): 199-203.
17. Langhry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54(5): 752-73.
18. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE study group. *Neurology* 1996; 46(6): 1678-83.
19. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim RM. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YE study group. *Neurology* 1996; 46(6): 1684-90.

## **ANEXO 1: Clasificación Internacional de Crisis\***

\* Tomado de la Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas. 1981

### **I. Crisis parciales (focales, locales)**

#### **A. Crisis parciales simples (sin pérdida del conocimiento)**

1. Con síntomas motores
2. Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales
3. Con síntomas autonómicos
4. Con síntomas psíquicos

#### **B. Crisis parciales complejas (con pérdida de conocimiento)**

1. Inicio como crisis parciales simples, progresando a pérdida de conocimiento.
  - a. Sin características
  - b. Con características según el I.A.1-I.A.4
  - c. Con automatismos

#### **C. Crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas**

1. Crisis parciales simples con evolución a crisis generalizadas
2. Crisis parciales complejas con evolución a crisis generalizadas
3. Crisis parciales simples con evolución a crisis parciales complejas a crisis generalizadas

### **II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)**

#### **A. Ausencia de crisis**

1. Crisis de ausencia
2. Crisis atípicas de ausencia

#### **B. Crisis mioclónicas**

#### **C. Crisis clónicas**

#### **D. Crisis tónicas**

#### **E. Crisis clonieotónicas**

#### **F. Crisis atónicas (crisis astáticas)**

### **III. Crisis epilépticas no clasificadas**

Incluyen todas las crisis que no pueden ser clasificadas debido a información inadecuada o incompleta y algunas que desafían la clasificación aquí indicada en las categorías descritas. Esto incluye algunas crisis neonatales, ej., movimientos oculares rítmicos, movimientos de masticación y nado.

**ANEXO 2**  
**PROGRAMA DE TIEMPO Y EVENTOS:**

**CRONOGRAMA DE EVENTOS: PROTOCOLO TOPMAT-EPPD-002**

	VISITA 1 <sup>1</sup>	VISITA 2	VISITA 3-8 Meses 1-6 <sup>2</sup>	VISITA 9 Visitas trimestrales <sup>2</sup>	VISITA FINAL	FINAL SEGUIMIENTO
Consentimiento informado	X					
Historia clínica	X	X <sup>4</sup>				
Historial y conteo de crisis	X	X <sup>4</sup>				
Criterios de inclusión/ exclusión	X	X <sup>4</sup>				
Electrocardiograma	X					
Examen físico	X					
Presión arterial, pulso	X	X	X	X	X	X <sup>8</sup>
Peso, talla, gráfica de crecimiento	X	X	X	X	X	
Exámenes de lab	X		X <sup>5</sup>	X	X	X <sup>8</sup>
Prueba de embarazo <sup>3</sup>	X				X	
Evaluación global			X <sup>6</sup>		X	
Entrega diario de crisis	X	X	X	X		
Recolección y revisión diario de crisis		X	X	X	X	
Monitoreo de Eventos Adversos			X	X	X	X <sup>8</sup>
Entrega medicamento de estudio		X	X	X		
Colección/conteo medicamento no utilizado			X	X	X	

<sup>1</sup> Visita 1, dos semanas antes de iniciar con la administración del medicamento de estudio.

<sup>2</sup> Las visitas se realizarán con más frecuencia si el investigador lo decide.

<sup>3</sup> La prueba se debe realizar a las mujeres en edad o con potencial reproductivo únicamente. La prueba se realizará antes de administrar el medicamento y antes de la visita final. Aunque a criterio del investigador se puede realizar en alguna otra cita.

<sup>4</sup> Revisión

<sup>5</sup> Obtención de pruebas de laboratorio clínico en los meses 3 a 6 (visitas 5 a 8).

<sup>6</sup> Realizar sólo en el mes 6 (visita 8).

<sup>7</sup> Realizar al completar el estudio o en el abandono temprano.

<sup>8</sup> Los parámetros de medición o evaluación de cualquier parámetro anormal, se deben registrar en la visita final. Incluye el seguimiento de todos los eventos adversos que persistan.

**ANEXO 3**

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

<b>PRUEBA DE LABORATORIO</b>	<b>ANALITOS</b>
<b>Panel de Química sanguínea<sup>a</sup></b>	Glucosa Creatinina Fosfatasa alcalina SGOT (ASAT) SGPT (ALAT) Dióxido de carbono/bicarbonato
<b>Prueba sérica de embarazo<sup>b</sup></b>	$\beta$ -GCH (gonadotropina coriónica humana)
<b>Hematología<sup>a</sup></b>	Hemoglobina Hematócrito Cuenta total de leucocitos <u>eosinófilos</u> <u>linfocitos</u>

a Realizar al inicio, visitas 5 y 8 (meses 3 y 6) y en la visita final.

b Realizar al inicio y en visita final únicamente, o cuando a juicio del investigador se requiera.

## **ANEXO 4. DECLARACIÓN DE HELSINKI**

### **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Recomendaciones guía a los doctores en medicina en la Investigación Biomédica que compromete sujetos humanos**

Adoptada por la XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964 y revisada por la Asamblea Médica Mundial en Tokyo, Japón en 1975, en Venecia, Italia in 1983, en Hong Kong en 1989 y en la XLVIII Asamblea General en Somerset West, República de Sud-Africa, 1996.

#### **Introducción**

Es la misión del médico la de salvaguardar la salud de la gente. Su conocimiento y conciencia está dedicados al cumplimiento de esta misión.

La Declaración de Génova de la Asociación Médica Mundial involucra a los médicos con estas palabras: "la salud de mi paciente será mi primera consideración", y el Código Internacional de Ética Médica declara que "un médico actuará sólo hacia el interés del paciente cuando al proveer cuidado médico podría tener el efecto de debilitar la condición física y mental del paciente".

El propósito de la investigación biomédica que involucra sujetos humanos deberá ser para mejorar el diagnóstico, la terapéutica o los procedimientos profilácticos y la comprensión de la etiología y patogenia de una enfermedad.

En la práctica médica corriente la mayoría del diagnóstico, terapéutica o procedimientos profilácticos, implican peligros. Esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

El progreso médico está basado en la investigación, la que en su esencia debe descansar en parte en la experimentación que involucra a sujetos humanos.

En el campo de la investigación biomédica una distinción fundamental debe ser reconocida entre investigación médica en la que el propósito es esencialmente diagnóstico o terapéutico para un paciente, y la investigación médica en la cual el objeto esencial es puramente científico sin implicar directamente el valor del diagnóstico o terapéutica a la persona sujeto de la investigación.

Se deberá ejercitar especial precaución en la conducta de la investigación que podría afectar el medio ambiente y el bienestar de los animales usados para la investigación deberán ser respetados.

Debido a que es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio sean aplicados a seres humanos para futuros conocimientos científicos y así ayudar a paliar el sufrimiento de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como una guía para cada medio en la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos. Ellas deberían ser mantenidas bajo futuras revisiones. Se debe enfatizar que los estándares bosquejados son sólo una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no están exentos de responsabilidades criminales, civiles y éticas bajo las leyes de sus propios países.

#### **I. Principios Básicos**

1. La investigación biomédica que involucra sujetos humanos se debe ajustar a los principios científicos generalmente aceptados y deberán estar basados en un adecuado desempeño de laboratorio y de los animales de experimentación y en un conocimiento cabal de la literatura científica.
2. El diseño y realización de cada procedimiento experimental que involucra sujetos humanos deberá ser claramente formulado en un protocolo experimental el cual será transmitido para consideración, comentario y guía de un comité especialmente asignado e independiente del investigador y del sponsor provisto y que este comité independiente está en conformidad con las leyes y reglas del país en donde la investigación experimental será realizada.

3. La investigación biomédica que involucra sujetos humanos deberá ser conducida sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica clínicamente competente. La responsabilidad de los sujetos humanos debe siempre descansar en una persona médicamente calificada y nunca descansar en el sujeto de la investigación, aunque el sujeto haya dado su consentimiento.
4. La investigación biomédica que involucra sujetos humanos no puede ser llevada legítimamente a menos que la importancia del objetivo esté en proporción al inherente riesgo del sujeto.
5. Cada proyecto de investigación biomédica que involucra sujetos humanos deberá ser precedida por determinaciones cuidadosas de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previstos sobre el sujeto o sobre otros, en lo concerniente a los intereses del sujeto debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
6. El derecho del sujeto de la investigación de salvaguardar su integridad deberá siempre ser respetado. Se deberá tomar toda precaución para respetar la privacidad del sujeto y para minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental y en la personalidad del sujeto.
7. Los médicos se abstendrán de comprometerse en proyectos de investigación involucrando sujetos humanos a menos que ellos estén satisfechos en que los peligros implicados se sepan que son predecibles, los médicos deberán cesar en cualquier investigación si se encuentra que los peligros superan a los beneficios potenciales.
8. En la publicación de los resultados de la investigación, el médico está obligado a preservar la precisión de los resultados. Los reportes de la experimentación que no estén en concordancia con los principios expuestos en esta declaración no serán aceptados para su publicación.
9. En cualquier investigación en seres humanos, cada sujeto potencial deberá ser adecuadamente informado sobre los objetivos, métodos, beneficios anticipados y peligros potenciales del estudio y la incomodidad que puede ocasionarle. El / ella deberán ser informados que están en libertad de abstenerse de la participación en el estudio y que son libres de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento. El médico deberá entonces obtener el informe de consentimiento de libertad del sujeto, preferentemente por escrito.
10. Cuando se obtiene el informe de consentimiento para el proyecto de investigación, el médico deberá ser particularmente cuidadoso si el sujeto está en una relación de dependencia del / ella o puede dar su consentimiento bajo coacción. En ese caso, el informe de consentimiento deberá ser obtenido por un médico que no esté comprometido en la investigación y quién es completamente independiente de esta relación oficial.
11. En caso de incompetencia legal, el informe de consentimiento se deberá obtener del guardián legal en concordancia con la legislación nacional. Siempre que un niño menor sea de hecho capaz de dar un consentimiento, el consentimiento del menor se deberá obtener en adición al consentimiento del guardián legal del menor.
12. El protocolo de investigación deberá siempre contener un estatuto de las consideraciones éticas implicadas y debe señalar que los principios enunciados en la presente declaración contemplan con ellos.

## **II. Investigación Médica Combinada con Cuidado Profesional (Investigación Clínica)**

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe ser libre de usar una nueva médica diagnóstica o terapéutica, si es que su criterio ofrece la esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los beneficios potenciales, peligros e incomodidades de un nuevo método deberán ser sopesados contra las ventajas del mejor método de diagnóstico y tratamiento en uso corriente.

3. En cualquier estudio médico, cada paciente, - incluyendo, si lo hubiera, aquellos de un grupo control - deberá ser asegurado del mejor método de diagnóstico y terapéutico probados esto no excluye el uso de placebo inactivo en estudios cuyos métodos diagnósticos y terapéuticos existentes no están probados.
4. El rechazo del paciente en participar en el estudio no debe nunca interferir en la relación médico - paciente.
5. Si el médico considera esencial el hecho de no obtener el informe de consentimiento, las razones específicas de este propósito deberán establecerse en el protocolo experimental para su transmisión al Comité Independiente (1, 2)
6. El médico puede combinar investigación médica con cuidados profesionales, con el objetivo de adquirir nuevo conocimiento médico, sólo con el alcance de que la investigación médica se justificará por sus valores diagnósticos o terapéuticos para el paciente.

### **III. Investigación Biomédica No Terapéutica que Involucra Sujetos Humanos (Investigación Biomédica no-Clinica)**

1. En la pura aplicación científica de la investigación médica llevada a cabo con seres humanos, es el deber del médico de ser protector de la vida y salud de aquella persona en quien la investigación biomédica es llevada a cabo.
2. Los sujetos serán voluntarios - ya sean personas saludables o pacientes para quienes el diseño experimental no está relacionado con la enfermedad del paciente.
3. El investigador o equipo de investigadores podrán discontinuar la investigación si en sus juicios de continuar con la investigación pudiese ser dañina sobre el individuo.
4. En investigación en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad no deberá nunca prevalecer otras consideraciones que no sean las relacionadas con el bienestar del sujeto.

## ANEXO 5

### **FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO ABIERTO CON TOPIRAMATO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA CON INADECUADO CONTROL**

El doctor (es) \_\_\_\_\_ y CILAG de México, S.A. de C.V. están realizando un estudio con topiramato. El topiramato es un medicamento ya aprobado y comercializado en México, cuyo uso autorizado es para terapia adjunta en adultos con crisis de inicio parcial, y en niños, en México para epilepsia con crisis parciales relacionadas o no con Síndrome de Lennox-Gaustaut. El propósito de este estudio es probar si el topiramato es seguro y puede reducir las crisis que mi hijo/ menor a mi cuidado tiene.

Aproximadamente 200 pacientes en diferentes países participarán en este estudio. Este estudio durará 12 meses, con extensión opcional. Los siguientes procedimientos se realizarán durante el estudio:

El Dr. \_\_\_\_\_ realizará pruebas para determinar si mi/a mi cuidado hijo es elegible para este estudio. Esta evaluación incluirá una revisión de la historia de las crisis e historia clínica, un electrocardiograma, que es una prueba para el corazón, examen físico, toma de presión arterial y pulso, peso, estatura y pruebas de laboratorio con su sangre. Si mi hija/menor a mi cuidado es mujer con la edad suficiente para tener hijos, se realizará un análisis de sangre para ver si está embarazada. La cantidad de sangre que se tomará para realizar estos estudios será aproximadamente la cantidad de una cucharada cafetera.

Al inicio del estudio mi hijo/menor a mi cuidado puede continuar tomando su medicamento antiepiléptico usual. Entonces iniciará a tomar topiramato a dosis bajas que depende de cuánto pese. El doctor aumentará lentamente la dosis de topiramato hasta encontrar la mejor para él o ella. Se requerirá que yo y mi/ a mi cuidado hijo llenemos un diario de crisis. Las visitas al doctor deberán ser por lo menos una vez al mes para los primeros 6 meses, o más seguido si el doctor piensa que es médicamente necesario. Si mi hijo/menor a mi cuidado continúa en la fase de extensión del estudio, las visitas al doctor será al menos cada 3 meses. El doctor puede continuar cambiando la cantidad de topiramato a mi hijo/menor a mi cuidado para encontrar la mejor dosis para él o ella. El doctor también puede discontinuar el medicamento antiepiléptico usual de mi hijo/menor a mi cuidado para ver si el topiramato solo puede reducir las crisis. Durante las visitas al doctor, será revisado el diario de crisis de mi hijo/menor a mi cuidado, se tomarán muestras de sangre en las visitas ya programadas; se tomará también la presión arterial, el pulso, peso y talla y recibirá el topiramato necesario hasta la siguiente visita. Se podrá realizar en cualquier momento durante el estudio un examen de embarazo si mi hijo/menor a mi cuidado es mujer con suficiente edad para tener hijos. En la visita de los 6 meses se me interrogará acerca de mi evaluación del topiramato. Los frascos y el medicamento en estudio que no haya utilizado los tendré que devolver al doctor en cada visita. En la última visita, se realizará una exploración física. Cuando finalice el estudio mi hijo/menor a mi cuidado tendrá que disminuir la dosis de topiramato lentamente. El doctor me explicará este procedimiento.

En estudios previos, los siguientes efectos adversos se han producido en más del 5% de los pacientes que toman topiramato a dosis entre 400 y 1000 mg/día: fatiga, nerviosismo, dificultad para la concentración y atención, confusión, depresión, pérdida del apetito, problemas del lenguaje, ansiedad, problemas del estado de ánimo, disminución de peso y temblor. Estos efectos han sido de intensidad leve a moderada y al inicio de la terapia.

Los efectos adversos que con más frecuencia han causado que se suspenda el tratamiento con topiramato en otros estudios son: lentitud de pensamiento (lentitud psicomotora), dificultad con la memoria, fatiga, confusión, sensación de sueño (somnolencia), dificultad para la concentración y atención, pérdida del apetito, depresión, mareos, disminución de peso, nerviosismo, marcha inestable (ataxia), sensación de adormecimiento y piquetes (parestias) y problemas del lenguaje.

Se han presentado piedras en los riñones (cálculos) en 1.5% de los pacientes; por lo que se advertirá que mi hijo/menor a mi cuidado debe tomar muchos líquidos durante la terapia con topiramato.

En la etiqueta (hoja de información del medicamento), la compañía que lo fabrica advierte a los pacientes que toman topiramato acerca de la dificultad para la concentración, problemas del habla o lenguaje (dificultad para encontrar la palabra adecuada), somnolencia, fatiga, mareos, confusión, problemas de memoria y empeoramiento de problemas de la conducta.

Otros riesgos son la posibilidad de hinchazón (edema), enrojecimiento e infección en el sitio donde se tome la muestra de sangre, así como mareos asociados con la toma de muestra de sangre. Es posible también que el medicamento no ayude a controlar las crisis epilépticas de mi hijo/menor a mi cuidado.

No todos los efectos del topiramato se conocen actualmente. Pueden existir riesgos que no se conocen hoy día. Se me avisará de los hallazgos nuevos y significativos que puedan afectar mi disposición a permitir que continúe en el estudio mi hijo/menor a mi cuidado.

En el caso de algún daño relacionado a la investigación, se proveerá el tratamiento médico necesario para asistir a la recuperación de tal daño. El Patrocinador (Cilag de México) pagará por cualquier tratamiento inmediato y/o atención para resolver el problema surgido como consecuencia del estudio. Este acuerdo de proporcionar tratamiento médico gratuito no incluye tratamiento para cualquier daño o enfermedad que no sea resultado directo del estudio. No se proporcionará ninguna otra compensación financiera, salvo el tratamiento médico gratuito del daño.

Si mi hijo/menor a mi cuidado es mujer en edad de tener hijos, estoy de acuerdo en que use un método aceptable de control natal de manera que no se embaraze durante este estudio. La abstinencia puede ser utilizada como un método de control natal. El topiramato puede causar serios defectos de nacimiento. Si ella se llegara a embarazar será descontinuada del estudio. El medicamento de estudio se disminuirá lentamente y se retirará. El médico me explicará los posibles daños al feto y las opciones que tiene, las cuales pueden incluir la terminación del embarazo.

Este estudio me ha sido explicado y todas mis preguntas se han contestado. Consiento voluntariamente que mi hijo/menor a mi cuidado participe en este estudio. Recibiré una copia de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del sujeto (si es un menor no emancipado)

Fecha  
\_ / \_ / \_

\_\_\_\_\_  
Firma del padre, madre o tutor

Fecha  
\_ / \_ / \_

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha  
\_ / \_ / \_

ANEXO 5

**FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ABREVIADO  
ESTUDIO ABIERTO CON TOPIRAMATO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
EPILEPSIA CON INADECUADO CONTROL**

El doctor (es) \_\_\_\_\_ y CILAG de México, S.A. de C.V. están realizando un estudio con topiramato. El topiramato es un medicamento ya aprobado y comercializado en México, cuyo uso autorizado es para terapia adjunta en adultos con crisis de inicio parcial, y en niños, en México para epilepsia con crisis parciales relacionadas o no con Síndrome de Lennox-Gaustaut. **El propósito de este estudio es probar si el topiramato es seguro y puede reducir las crisis que mi hijo/ menor a mi cuidado tiene.**

Aproximadamente 200 pacientes en diferentes países participarán en este estudio. Este estudio durará 12 meses, con extensión opcional. Los siguientes procedimientos se realizarán durante el estudio:

El Dr. \_\_\_\_\_ realizará pruebas para determinar si mi/a mi cuidado hijo es elegible para este estudio.

Esta evaluación incluirá una revisión de la historia de las crisis e historia clínica, un electrocardiograma, que es una prueba para el corazón, examen físico, toma de presión arterial y pulso, peso, estatura y pruebas de laboratorio con su sangre. Si mi hija/menor a mi cuidado es mujer con la edad suficiente para tener hijos, se realizará un análisis de sangre para ver si está embarazada. La cantidad de sangre que se tomará para realizar estos estudios será aproximadamente la cantidad de una cucharada cafetera.

Al inicio del estudio mi hijo/menor a mi cuidado puede continuar tomando su medicamento antiepiléptico usual. Entonces iniciará a tomar topiramato a dosis bajas que depende de cuánto pese. El doctor aumentará lentamente la dosis de topiramato hasta encontrar la mejor para él o ella. El doctor puede continuar cambiando la cantidad de topiramato a mi hijo/menor a mi cuidado para encontrar la mejor dosis para él o ella. El doctor también puede discontinuar el medicamento antiepiléptico usual de mi hijo/menor a mi cuidado para ver si el topiramato solo puede reducir las crisis. Durante las visitas al doctor, será revisado el diario de crisis de mi hijo/menor a mi cuidado, se tomarán muestras de sangre en las visitas ya programadas; se tomará también la presión arterial, el pulso, peso y talla y recibirá el topiramato necesario hasta la siguiente visita.

En estudios previos, los siguientes efectos adversos se han producido en más del 5% de los pacientes que toman topiramato a dosis entre 400 y 1000 mg/día: **fatiga, nerviosismo, dificultad para la concentración y atención, confusión, depresión, pérdida del apetito, problemas del lenguaje, ansiedad, problemas del estado de ánimo, disminución de peso y temblor.** Estos efectos han sido de intensidad leve a moderada y al inicio de la terapia.

Los efectos adversos que con más frecuencia han causado que se suspenda el tratamiento con topiramato en otros estudios son: **lentitud de pensamiento (lentitud psicomotora), dificultad con la memoria, fatiga, confusión, sensación de sueño (somnia), dificultad para la concentración y atención, pérdida del apetito, depresión, mareos,**

**disminución de peso, nerviosismo, marcha inestable (ataxia), sensación de adormecimiento y piquetes (parestias) y problemas del lenguaje.**

Se han presentado piedras en los riñones (cálculos) en 1.5% de los pacientes; por lo que se advertirá que mi hijo/menor a mi cuidado debe tomar muchos líquidos durante la terapia con topiramato.

**No todos los efectos del topiramato se conocen actualmente.** Pueden existir riesgos que no se conocen hoy día. Se me avisará de los hallazgos nuevos y significativos que puedan afectar mi disposición a permitir que continúe en el estudio mi hijo/menor a mi cuidado.

En el caso de algún daño relacionado a la investigación, se proveerá el tratamiento médico necesario para asistir a la recuperación de tal daño

Si mi hijo/menor a mi cuidado es mujer en edad de tener hijos, estoy de acuerdo en que use un método aceptable de control natal de manera que no se embaraze durante este estudio. La abstinencia puede ser utilizada como un método de control natal. El topiramato puede causar serios defectos de nacimiento. Si ella se llegara a embarazar será descontinuada del estudio. El medicamento de estudio se disminuirá lentamente y se retirará. El médico me explicará los posibles daños al feto y las opciones que tiene, las cuales pueden incluir la terminación del embarazo.

Este estudio me ha sido explicado y todas mis preguntas se han contestado. Consiento voluntariamente que mi hijo/menor a mi cuidado participe en este estudio. Recibiré una copia de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del sujeto (si es un menor no emancipado)

Fecha

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del padre, madre o tutor

Fecha

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**