



## RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Epilepsia en personas de 15 años y más

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con epilepsia resistentes a dos FAEs de primera línea dados en monoterapia ¿Se debe “iniciar biterapia” en comparación a “probar un tercer FAE en monoterapia”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con epilepsia resistentes a dos FAEs.

**Intervención:** Iniciar biterapia.

**Comparación:** Probar un tercer FAE en monoterapia.

**Desenlaces (outcomes):** Libre de crisis, control de crisis, tasa de respuesta, adherencia, calidad de vida, eventos adversos.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre epilepsia (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. RESULTADOS

##### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que identifiquen estudios que evaluaran adultos con epilepsia de cualquier causa, resistente a dos fármacos antiepilépticos de primera línea, en los cuales se compara una tercera prueba de un fármaco antiepiléptico versus iniciar biterapia. Sin embargo, no se

identificaron revisiones sistemáticas asociadas al tema de interés, por lo que no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Revisiones sistemáticas | 0 |
| Estudios primarios      | 0 |

### Selección de la evidencia

Dado que no se identificaron revisiones sistemáticas, se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias (concepto que incluye guías clínicas, revisiones panorámicas, entre otras), evaluando los siguientes:

- World Health Organization (WHO) 2016 [1]
- American Academy of Neurology (AAN) 2018 [2]
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [3]
- International League Against Epilepsy (ILAE) 2010 [4]
- Georgian Protocol 2017 [5]

Encontrando 3 guías que abordan la pregunta de interés, cuyas conclusiones se basan en 7 estudios primarios [6-13] y 3 revisiones no sistemáticas [14,15]. Sin embargo, sólo 1 de los estudios [6] se aproxima a la pregunta formulada por el panel ya que incluye a pacientes resistentes a uno o más fármacos de primera línea dados en monoterapia. Los 6 estudios restantes fueron descartados ya que correspondían a estudios no comparativos [7,8,10-13] o incluían a participantes con epilepsia resistente sólo a un fármaco [9].

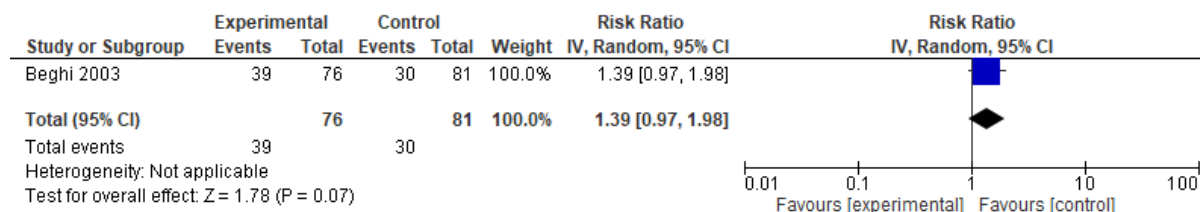
Además, se analizaron 4 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [6,16-18]. Uno de ellos ya había sido identificado previamente [6], y el resto de los artículos correspondía a dos revisiones no sistemáticas [16,17] y un estudio que evaluaba exclusivamente a participantes con historial de resistencia a un fármaco antiepiléptico [18], por lo que no fueron incluidos en el análisis.

### Estimador del efecto

A partir del análisis de la evidencia, se concluyó que existe un estudio primario [6] que incluye una población compuesta parcialmente por pacientes con resistencia a dos FAE o más, equivalentes al 40% de la población del estudio. Por lo tanto, se decidió hacer el metanálisis directamente a partir de éste para construir la tabla de resumen de resultados o Tabla SoF (GRADE Summary of Findings Table).

### Metanálisis

#### Efectos adversos



**Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)**

| <b>INICIAR BITERAPIA COMPARADO CON TERCER FAE EN MONOTERAPIA EN EPILEPSIA RESISTENTES A DOS FAEs DE PRIMERA LÍNEA DADOS EN MONOTERAPIA</b> |  |                               |               |   |                                   |  |
|--|--|-------------------------------|---------------|---|-----------------------------------|--|
| Pacientes  | Personas con epilepsia resistentes a dos FAEs de primera línea dados en monoterapia. |                               |               |   |                                   |  |
| Intervención   | Iniciar biterapia.   |                               |               |   |                                   |  |
| Comparación  | Probar un tercer FAE en monoterapia.   |                               |               |   |                                   |  |
| Desenlaces**   | Efecto relativo (IC 95%)<br>--<br>Pacientes/<br>estudios                             | Efecto absoluto estimado*     |               |   | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes clave en términos sencillos   |
|  |  | CON tercer FAE en monoterapia | CON biterapia | Diferencia (IC 95%)                       |                                   |  |
| Libre de crisis  | HR 1,06 (0,68 a 1,66)<br>--<br>157 pacientes / 1 ensayo [6]                          | 160 por 1000                  | 169 por 1000  | Diferencia: 9 más (48 menos a 91 más)     | ⊕○○○ <sup>1,2,3</sup><br>Muy baja | Iniciar biterapia podría aumentar o disminuir el riesgo de crisis en comparación a monoterapia con un tercer FAE. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.                        |
| Control de crisis  | El desenlace control de crisis no fue medido o reportado.                            |                               |               |   | --                                | --   |
| Tasa de respuesta  | El desenlace tasa de respuesta no fue medido o reportado.                            |                               |               |   | --                                | --   |
| Adherencia   | HR 0,98 (0,52 a 1,83)<br>--<br>157 pacientes / 1 ensayo [6]                          | 600 por 1000                  | 593 por 1000  | Diferencia: 7 menos (221 menos a 213 más) | ⊕○○○ <sup>1,2,3</sup><br>Muy baja | Iniciar biterapia podría aumentar o disminuir la adherencia en comparación a monoterapia con un tercer FAE. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.                              |
| Calidad de vida  | El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.                              |                               |               |   | --                                | --   |
| Efectos adversos***  | RR 1,39 (0,97 a 1,98)<br>--<br>157 pacientes / 1 ensayo [6]                          | 370 por 1000                  | 515 por 1000  | Diferencia: 145 más (11 menos a 363 más)  | ⊕⊕⊕○ <sup>4</sup><br>Moderada     | Iniciar biterapia comparado con probar un tercer FAE en monoterapia probablemente aumenta efectos adversos como deterioro cognitivo, astenia, irritabilidad, agresividad, somnolencia, náusea o trastornos gastrointestinales y cefalea. |

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. // RR: Riesgo relativo. // HR: Hazard ratio.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

\*Los riesgos **CON tercer FAE** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON biterapia** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error)

\*\* Seguimiento promedio de 12 meses (entre 1 a 50 meses).

\*\*\*Efectos adversos totales, donde los más comunes fueron deterioro cognitivo, astenia, irritabilidad, agresividad, somnolencia, náusea o trastornos gastrointestinales y cefalea.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que el ensayo no fue ciego.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que solo el 40% de los pacientes del estudio presentan resistencia a 2 FAE y no se presentaron resultados separados para este subgrupo. Además, el ensayo incluye niños (14%). En el desenlace efectos se decidió no disminuir certeza ya que los efectos adversos son propios de la intervención y no debieran variar por el riesgo basal de la población.

<sup>3</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a una decisión muy diferente. Además corresponde a ensayo único con pocos pacientes y eventos.

<sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a una decisión diferente.

**Fecha de elaboración de la tabla:** Octubre, 2019.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization [internet]. mhGAP Intervention Guide - Version 2.0: for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings, 2016: 1-174.
2. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 10 de julio de 2018;91(2):82.
3. NICE National Institute for Health and Care Excellence. [internet] Epilepsies: diagnosis and management. 2018.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.
5. Ministerio de Trabajo, Salud y asuntos sociales de Georgia. [Diagnóstico y tratamiento de Epilepsia. Recomendación nacional para la práctica clínica. (Guía)]. 2017
6. Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, Gromov SA, Smith PE, Specchio LM, Perucca E; BASE Study Group. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*. 2003 Nov;57(1):1-13.
7. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):510-9.
8. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):382-9.
9. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000 Oct;9(7):464-8.
10. Kwan P, Brodie M. (2006) Issues of medical intractability for surgical candidacy. In: *The treatment of epilepsy: Principles and practice*, 4th, Wyllie E, Gupta A, Lachhwani D. (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 983-991.
11. Kwan P, Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*;342(5):314-319.
12. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):375-81.
13. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006 Mar;13(3):277-82.
14. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res*. 2003 Feb;53(1-2):1-17.
15. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:57-62.
16. Błaszczyk B, Miziak B, Czuczwar P, Wierzchowska-Cioch E, Pluta R, Czuczwar SJ. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Aug;11(8):761-771
17. Mercadé Cerdá JM, Mauri Llerda JA, Becerra Cuñat JL, Parra Gomez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico. *Neurología*. 2015;30(6):367-74.
18. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord*. 2014 Jun;16(2):165-74.

**ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 (epilep\* OR seizure\* OR convuls\* OR antiepilep\* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS)
- #2 (anticonvulsant\* OR antiepileptic\* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics")
- #3 (refract\* OR resistan\* OR intractable\* OR uncontrolled\* OR "drug-resistant" OR "treatment-resistant")
- #4 #1 AND #2 AND #3