



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Epilepsia no refractaria en personas de 15 años y más

A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina ¿se debe usar dispositivo intrauterino o vaginal en comparación a usar anticonceptivo hormonales sistémicos?

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

Población: Mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina.

Intervención: Usar dispositivo intrauterino o vaginal.

Comparación: Usar anticonceptivos hormonales sistémicos.

Desenlaces (outcomes): Fracaso anticoncepción, tasa de respuesta, eventos adversos, calidad de vida, libre de crisis.

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 analizando estudios que evaluaran mujeres con diagnóstico previo de epilepsia, tratadas con lamotrigina, las cuales utilizan algún método anticonceptivo. Se identificó una revisión sistemática que incluyeron 9 estudios primarios, de los cuales 1 corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Métodos anticonceptivos en mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [2], observacionales [3-10]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que si bien las revisiones sistemáticas y sus estudios evalúan el uso de métodos anticonceptivos, ninguno de ellos compara entre diferentes tipos de anticonceptivos.

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

- Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019 [11]
- American Epilepsy Society (AES) y American Academy of Neurology 2009,2018 [12-19]
- International League Against Epilepsy (ILAE) 2008, 2017 [20, 21]
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 [22]
- Crawford et al 2018 [23]

Encontrando 4 guías que abordan la pregunta de interés [20, 21, 22, 23], las cuales tampoco identificaron estudios primarios comparativos.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que los estudios no permiten realizar una estimación del efecto asociada a la intervención, debido a que son de carácter no comparativo (reportes o series de caso, estudios no controlados).

Debido a lo anterior, no es posible confeccionar una tabla de resumen de resultados. Sin embargo, con el fin de mantener informado al panel de expertos convocado por MINSAL, se presenta un resumen narrativo de la evidencia no comparativa.

Metanálisis

No aplica.

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

USAR DISPOSITIVO INTRAUTERINO O VAGINAL COMPARADO CON ANTICONCEPTIVOS HORMONALES SISTÉMICOS EN MUJERES CON EPILEPSIA TRATADAS CON LAMOTRIGINA			
Pacientes	Mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina.		
Intervención	Usar dispositivo intrauterino o vaginal.		
Comparación	Usar anticonceptivos hormonales sistémicos.		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico*	No se identificaron estudios que evalúen la pregunta de interés.	--	--

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

*Impacto clínico se refiere a cualquier desenlace que tenga impacto directo o indirecto en el manejo de los pacientes (tales como fracaso anticoncepción, tasa de respuesta, eventos adversos, calidad de vida, libre de crisis).

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

Resumen de estudios no comparativos: Si bien los estudios no comparativos no permiten estimar el efecto de una intervención de manera adecuada por las limitaciones propias de su diseño², se presentan los siguientes resultados:

- Una revisión sistemática [1] reportó que los niveles de lamotrigina aumentaban durante los días del ciclo sin anticonceptivos orales. Las consecuencias de estos cambios de niveles no fue estudiado por ninguno de los estudios. Esto fue confirmado por un ensayo aleatorizado [2] que evidenció un aumento de niveles séricos de lamotrigina de un 84%. Sin embargo, analizando el impacto sobre crisis epilépticas, 3 mujeres reportaron convulsiones durante los ciclos de anticonceptivos y ninguna durante el ciclo de placebo.
- Ningún estudio evaluó interacciones entre lamotrigina y otros métodos anticonceptivos no sistémicos.

REFERENCIAS

1. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*. 2011;83(1):16-29.
2. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007;48(3):484-9.
3. Contin M, Albani F, Ambrosetto G, Avoni P, Bisulli F, Riva R, Tinuper P, Baruzzi A. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(9):1573-5.
4. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, Krishnamurthy KB, Hoch DB, Replansky S, Fowler KM, Smithson SD, Dworetzky BA, Bromfield EB. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology*. 2009;72(10):911-4.

² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407-15

5. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008;17(2):199-202.
6. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005;46(9):1414-7.
7. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy research*. 2001;47(1-2):151-4.
8. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003;61(4):570-1.
9. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology*. 2006;67(7):1297-9.
10. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology*. 2009;73(17):1388-93.
11. World Health Organization. mhGAP Intervention Guide - Version 2.0: for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings.
12. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):126-32
13. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):133-41
14. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, Hopp J, Ting TY, Hauser WA, Thurman D, Kaplan PW, Robinson JN, French JA, Wiebe S, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Shafer PO, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):142-9
15. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and

- Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):74-81
16. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):82-90
 17. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Park EL, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):260-268
 18. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Park EL, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-278
 19. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):1117
 20. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E, Camfield P, Clozza GQ, Cohen E, Gofine T, Graves L, Greenaway J, Guttman B, Guttman-Slater M, Hassan A, Henze M, Kaufman M, Lawless B, Lee H, Lindzon L, Lomax LB, McAndrews MP, Menna-Dack D, Minassian BA, Mulligan J, Nabbout R, Nejm T, Secco M, Sellers L, Shapiro M, Slegre M, Smith R, Szatmari P, Tao L, Vogt A, Whiting S, Carter Snead O 3rd. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*. 2017 Sep;58(9):1502-1517
 21. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1239-76
 22. NICE National Institute for Health and Care Excellence. [internet] *Epilepsies: diagnosis and management*. 2018.
 23. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:117-24.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#1 (epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS)

#2 contracept* OR ((birth* OR fertility* OR family* OR pregnancy*) AND (control* OR planning* OR prevention*)) OR ((intervention* OR therap* OR treatment* OR medic* OR agent*) AND (unplan* OR unwanted* OR uninten*) AND (pregnan*))

#3 #1 AND #2