



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 mujeres con epilepsia tratadas con inductores ¿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 inductores.

Intervención: Usar dispositivo intrauterino 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 inductores, las cuales utilizan algún método anticonceptivo. Se identificó 1 revisión sistemática que incluyó 14 estudios primarios, de los cuales ninguno 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 inductores](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	14 estudios observacionales [2-15]

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 [16]
- American Epilepsy Society (AES) y American Academy of Neurology 2009,2018 [17-24]
- International League Against Epilepsy (ILAE) 2008, 2017 [25, 26]
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 [27]
- Crawford et al 2018 [28]

Encontrando 4 guías que abordan la pregunta de interés [25, 26, 27, 28], 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)

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS VAGINALES EN MUJERES CON EPILEPSIA TRATADAS CON INDUCTORES			
Pacientes	Mujeres con epilepsia tratadas con inductores.		
Intervención	Usar dispositivo intrauterino 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 58 casos de embarazo* no deseado entre mujeres que usan anticonceptivos orales combinados y que toman los siguientes anticonvulsivantes solos o en combinación con otros anticonvulsivantes: fenitoína (cuatro casos) o con otros anticonvulsivantes (26 casos), fenitoína y primidona o fenobarbital (17 casos), fenitoína y carbamazepina (2 casos), primidona (2 casos) y fenobarbital (7 casos).

*Reportes individuales, no hay denominador, por lo cual no es posible estimar una tasa.

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

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. Fanoë E. [Failure of oral contraception--probably because of interaction with phenemal]. *Ugeskrift for laeger*. 1977;139(25):1485.
3. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *British journal of clinical pharmacology*. 1990;30(6):892-6.
4. Sparrow MJ. Pill method failures. *The New Zealand medical journal*. 1987;100(818):102-5.
5. Kovacs GT, Riddoch G, Duncombe P, Welberry L, Chick P, Weisberg E, Leavesley GM, Baker HW. Inadvertent pregnancies in oral contraceptive users. *The Medical journal of Australia*. 1989;150(10):549-51.
6. Hempel E, Klinger W. Drug stimulated biotransformation of hormonal steroid contraceptives: clinical implications. *Drugs*. 1976;12(6):442-8.
7. Janz D, Schmidt D. Letter: Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet (London, England)*. 1974;1(7866):1113.
8. Gagnaire JC, Tchertchian J, Revol A, Rochet Y. [Letter: Pregnancy during oral contraception in patients receiving barbiturates]. *La Nouvelle presse medicale*. 1975;4(42):3008-9.
9. Belaisch, J, Driguez, P, Janaud, A. Influence de certains médicaments sur l'action des pilules contraceptives. *Nouv Presse Med*. 1976;5(26):1645-1646.
10. Janz D, Schmidt D. [Anti-epileptic drugs and the safety of oral contraceptives]. *Bibliotheca psychiatrica*. 1975;(151):82-5.
11. Shane-McWhorter L, Cerveny JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy*. 1998;18(6):1360-4.
12. van der Graaf WT, van Loon AJ, Postmus PE, Sleijfer DT. [2 patients with brain metastases who became pregnant during phenytoin administration]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 1992;136(45):2236-8.
13. Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception*. 1986;33(6):559-65.
14. Back DJ, Bates M, Bowden A, Breckenridge AM, Hall MJ, Jones H, MacIver M, Orme M, Perucca E, Richens A, Rowe PH, Smith E. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception*. 1980;22(5):495-503.
15. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives?. *Epilepsia*. 1979;20(5):519-25.
16. World Health Organization. mhGAP Intervention Guide - Version 2.0: for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings.
17. 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

18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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

25. 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
26. 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
27. NICE National Institute for Health and Care Excellence. [internet] Epilepsies: diagnosis and management. 2018.
28. 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 control")
- #3 #1 AND #2

La evidencia de dos estudios de mujeres con epilepsia documenta interacciones farmacológicas significativas entre la terapia con fenobarbital o carbamazepina y el uso de AOC. En cinco mujeres con epilepsia severa, la terapia concomitante con fenobarbital o carbamazepina y el uso de altas dosis de COC (50 mcg EE / 250 mcg LNG) causaron que los niveles de EE y LNG cayeran por debajo del rango normal para estas hormonas en base a una población estándar de mujeres sanas que usaban un 30 mcg EE COC (Back)

El segundo estudio describió disminuciones significativas en los valores de AUC de EE y levonorgestrel de una dosis única de un COC de dosis alta (50 mcg EE / 250 mcg de levonorgestrel) después de comenzar con fenitoína en 6 mujeres y carbamazepina en 4 mujeres. Después de 8-12 semanas del anticonvulsivo, los niveles plasmáticos de EE y levonorgestrel disminuyeron 49% y 42% con fenitoína, y los niveles plasmáticos de EE y levonorgestrel disminuyeron 42% y 40% con carbamazepina (Crawford)