

Instituto Salvadoreño del Seguro Social
Subdirección de salud
División de Regulación, Normalización y Vigilancia
Departamento de Normalización



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
TRATAMIENTO DE ADULTOS CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE**

DICIEMBRE DE 2021

AUTORIDADES




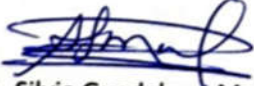
Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero
Directora General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social



Dr. Edwin Roberto Salmerón Hernández
Subdirector de Salud



Dr. José Adán Martínez Alvarenga
Jefe de la División de Regulación, Normalización y Vigilancia



Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala
Jefe del Departamento de Normalización

TABLA DE CONTENIDOS

1. COORDINACIÓN GENERAL	4
2. AUTORES	4
3. EVALUADORES EXPERTOS	4
4. GLOSARIO DE TÉRMINOS	7
5. PRESENTACIÓN.....	9
6. ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN.....	15
7. OBJETIVO	18
8. ALCANCE.....	18
9. USUARIOS DE ESTA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
10. ÁMBITO ASISTENCIAL DE APLICACIÓN.....	19
11. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GPC	19
12. DECLARACIÓN DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO	23
13. COMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS	23
14. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES.	24
15. BIBLIORAFÍA	58
16. ANEXOS	64

1. COORDINACIÓN GENERAL

Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala.
Especialista en Medicina Interna y Epidemiología.
Jefe de Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

2. AUTORES

Dra. Sara Mabel Flores Martínez
Especialista en Medicina Interna, Neurología y Neurofisiología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Ronald Cristian Najarro Zaldaña
Especialista en Neurocirugía y Cirugía de Epilepsia
Hospital General
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Roberto Quijada Cartagena
Metodólogo y Especialista Farmacoepidemiología y
Economía de la Salud.
Departamento de Normalización
Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

Dra. Wendy Sánchez Barrera
Especialista en Medicina Interna, Neurología y Epilepsia
Consultorio de Especialidades
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Ovidio Solano Cabrera
Especialista en Medicina Interna, Neurología y Epilepsia
Coordinador de Clínica de Epilepsia, Consultorio de Especialidades
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

3. EVALUADORES EXPERTOS

Equipo Técnico Metodológico

Dr. Luis Roberto Cerón Alas
Especialista en Medicina Interna
Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica
Departamento de Normalización
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Lic. Moisés Nahúm Díaz Amaya
Especialista en Estadística
Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica
Departamento de Normalización
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Guillermo Alfredo García López
Especialista en Epidemiología y Salud Pública
Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica
Departamento de Normalización
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dra. Carmen María Salazar
Especialista en Salud Pública y posgrado en Salud Ocupacional
Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica
Departamento de Normalización
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Equipo Técnico Clínico

Dr. Herberth Castillo Laínez
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Jaime Delgado Montano
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dra. Romy de Escobar
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Jefa de Servicio Clínico de Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Eugenio Guzmán
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dra. Karen Ramírez Linares
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Carlos Enrique López Paz
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Daniel Pereira
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Enrique Pérez Jovel
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dr. Jorge Rolando Sánchez
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Dra. Michelle Soto Maravilla
Especialista en Psiquiatría
Hospital Policlínico Arce
Instituto Salvadoreño del Seguro Social

4. GLOSARIO DE TÉRMINOS

AAE: Agente Antiepiléptico

CLB: Clobazam

EAs: Eventos adversos

ECA: Ensayos Clínicos

ECH: Estudio de Cohortes

EFR: Epilepsia Farmacorresistente

EQE: Estudio Quasi-experimental

EO: Estudio Observacional

ESL: Eslicarbazepina

ET: Estudio Transversal

GBP: Gabapentina

GDG: Grupo Desarrollador de Guía

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRADE: Metodología para el Valúo Crítico de Diseños de Estudios de Investigación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (Por sus siglas en idioma inglés)

ILAE: Liga Internacional Para la Prevención de Epilepsia (Por sus siglas en idioma inglés)

JBI: Instituto Joanna Briggs

LCM: Lacosamida

LMIC: Países con Ingresos Bajos o Medios (Por sus siglas en idioma inglés)

LTG: Lamotrigina

LVT: Levetiracetam

MA: Metaanálisis

MAR: Metaanálisis en Red

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PGB: Pregabalina

QoL: Calidad de Vida

RS: Revisión Sistemática

SNC: Sistema Nervioso Central

SUDEP: Síndrome de Muerte Súbita por Epilepsia (Por sus siglas en idioma inglés)

TCG: Tónico Clónico Generalizadas

TPM: Topiramato

VPA: Ácido Valproíco

5. PRESENTACIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta al rededor del 1% de la población mundial y entre el 30 y 40 % de los pacientes que la padecen presentan resistencia al tratamiento farmacológico contra las crisis comiciales, es decir, que no lograrán estar libres de crisis a pesar de al menos 2 ensayos terapéuticos (bien tolerados e indicados).

Lo anterior implica todo un reto para el manejo de dichos pacientes, ya que requieren mayor esfuerzo médico, mayor cantidad de recursos utilizados, no solo en medicamentos y pruebas diagnósticas, sino también en hospitalizaciones e incapacidades; por lo mismo, estos son los pacientes más afectados por esta patología y que tienen la peor calidad de vida.

Conocer y actualizar la evidencia que respalda las indicaciones que damos para el tratamiento de dichos pacientes cobra mucha importancia, nos deja optimizar las medidas terapéuticas y la adquisición de recursos que nos ayudaran a su manejo, así como a mejorar las estrategias para identificar tempranamente los pacientes que pudieran verse beneficiados al recibir una intervención quirúrgica.

Esta guía de práctica clínica nos permite conocer y reevaluar la evidencia que ampara algunos de los manejos actuales y, "de esta manera, buscar optimizar la atención de los pacientes, con la intención de mejorar su calidad de vida"

Dr. Ovidio Solano

Coordinador de Clínica de Epilepsia, Consultorio de Especialidades

Especialista en Medicina Interna, Neurología y Epilepsia

Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

Pregunta y Recomendación 1

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Lamotrigina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia generalizados o focales?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada se sugiere la utilización de Lamotrigina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia de tipo generalizada.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal se sugiere la utilización de Lamotrigina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 2

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Levetiracetam como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Levetiracetam como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a Favor

Pregunta y Recomendación 3

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Oxcarbazepina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Oxcarbazepina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a Favor

Pregunta y Recomendación 4

¿En pacientes epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Clobazam como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, no se sugiere la utilización de Clobazam como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

Pregunta y Recomendación 5

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Topiramato como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se recomienda la utilización de Topiramato como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕⊕

ALTA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a favor

Pregunta y Recomendación 6

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Pregabalina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Pregabalina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

Pregunta y Recomendación 7

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de ESLICARBAZEPINA como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Eslicarbazepina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 8

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Gabapentina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Gabapentina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 9

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Lacosamida como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se recomienda la utilización de Lacosamida como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕⊕

ALTA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a favor

Pregunta y Recomendación 10

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicada la cirugía en comparación al tratamiento médico para lograr libertad de los eventos de epilepsia?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, se sugiere realizar intervención quirúrgica para lograr libertad de los eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA



MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 11

¿Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia está recomendada la realización de cirugía temprana o tardía?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, se sugiere realizar intervención quirúrgica temprana.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA



MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 12

¿Cuáles son las rutas y principios exploratorios recomendados para los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia?

Entre los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se sugiere considerar entre los principios exploratorios el video electroencefalograma de superficie / telemetría electroencefalografía, resonancia magnética estructural, evaluación neuropsicológica y resonancia magnética funcional.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA



BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

Pregunta y Recomendación 13

¿Cuál es la seguridad y eficacia de la estereoelectroencefalografía para la definición de la zona epileptogénica en pacientes considerados para cirugía de epilepsia?

Entre los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se sugiere considerar el uso de estereoelectroencefalografía en situaciones en que los principios y rutas exploratorias disponibles y de uso rutinario no logren proporcionar toda la información requerida para identificar la zona epileptogénica.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

Pregunta y Recomendación 14

¿Cuáles son las intervenciones más efectivas para la prevención de muerte súbita e inesperada (SUDEP) en pacientes con diagnóstico de epilepsia?

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia se sugiere la implementación de intervenciones varias y que garanticen la seguridad del paciente para la prevención de SUDEP.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

6. ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN

La epilepsia, se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad no transmisible, la cual, para el año 2019 se estima que tiene una prevalencia mundial de 50 millones de personas afectadas e incidencia que crece a razón de 5 millones de casos anuales; ¹ observándose un mayor crecimiento en países con ingresos bajos o medios (LMIC por sus siglas en idioma inglés) 139.0 por cada 100,000 personas, en comparación con los países con altos ingresos 48.9 por 100,000 personas. ²

De acuerdo a la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (ILAE por sus siglas en idioma inglés), la epilepsia se diagnostica cuando se presenta alguna de las siguientes condiciones: 1) Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 de horas; (2) Desarrollo de una crisis no provocada o refleja y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes (riesgo de recurrencia general al menos del 60 % después de dos crisis no provocadas); (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico". ³

Desde la perspectiva clínica y en la mayoría de los casos, al instituir un tratamiento farmacológico se busca el control y la libertad de eventos de epilepsia; esta última condición se define como la ausencia sostenida de eventos durante un tiempo continuo, tres veces superior al periodo más largo identificado o un año sin presencia de eventos. ⁴ Este estado de libertad de eventos se alcanza en los casos con inicio reciente de epilepsia solo en un 47% de las personas que reciben tratamiento con un agente antiepiléptico (AAE), del 53% restante, únicamente el 13% logran un estado similar con la introducción de un segundo fármaco, reduciéndose esta proporción al 4% cuando se instituye terapia con tres o más fármacos. ⁵ Por lo anterior, en términos generales se estima que entre adultos, la epilepsia farmacorresistente (EFR) podría identificarse en el 30% al 40% de todos los pacientes que tienen diagnóstico de epilepsia. ⁶

La EFR también identificada como epilepsia refractaria o resistente a drogas, se define como la falla de al menos dos fármacos antiepilépticos tolerados y adecuadamente elegidos, utilizándolos como monoterapias o en combinación para lograr la ausencia sostenida de eventos de epilepsia. ⁷

Es común en los pacientes con EFR encontrar una respuesta dinámica al tratamiento farmacológico en uso, pudiéndose observar los siguientes patrones:

- “Respuesta inicial mantenida en el tiempo.
- Respuesta inicial con evolución posterior hacia farmacorresistencia.
- Respuesta intermitente con periodos de tiempo de diferente duración en los que puede existir una recurrencia de las crisis.
- Farmacorresistencia desde el principio”. ⁸

Por lo que, para establecer el diagnóstico de EFR, es necesario que se caractericen los desenlaces clínicos asociados, las intervenciones farmacológicas utilizadas y se tome en cuenta la información necesaria para determinar “ lo adecuado y apropiado ” de las terapias implementadas. En las tablas 1 y 2, se presentan los aspectos para tener en cuenta y establecer el diagnóstico de EFR. ⁴

ESQUEMA DE CARACTERIZACIÓN DE DESENLACES DE LAS INTERVENCIONES PARA EPILEPSIA		
Dimensión de Desenlace		Categoría del desenlace
Control de la epilepsia	Ocurrencia de efectos adversos	
Libre de epilepsia	A. No	1A
	B. Si	1B
	C. Indeterminado	1C
Falla de tratamiento	A. No	2A
	B. Si	2B
	C. Indeterminado	2C
Indeterminado	A. No	3A
	B. Si	3B
	C. Indeterminado	3C

Tabla 1. Esquema de caracterización de los resultados obtenidos con la institución de terapias para el tratamiento de la epilepsia. Tomada y adaptada de Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definición de epilepsia resistente a los medicamentos: Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo ad hoc de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE: Definición de la epilepsia resistente a los medicamentos.

CONJUNTO DE DATOS MÍNIMOS NECESARIOS PARA DETERMINAR SI UNA PRUEBA DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA ES INFORMATIVA CON RESPECTO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN UN PACIENTE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naturaleza de la intervención (Ejemplo: tipo de fármaco, en el caso de tratamientos farmacológicos terapéuticos) ▪ Modo de aplicación (Ejemplo: formulación, dosis, intervalo de dosis, adherencia del paciente al tratamiento antiepiléptico) ▪ Tiempo de la exposición ▪ Ocurrencia de eventos de epilepsia y efectos adversos durante el periodo de prueba de la terapia ▪ Evidencia de cualquier esfuerzo para optimizar la dosis del medicamento ▪ Razón(es) para la discontinuación (Si aplican): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Control antiepiléptico no satisfactorio ▪ Eventos adversos ▪ Libertad a largo plazo de eventos de epilepsia ▪ Razones psicosociales, por ejemplo, planificación de embarazo ▪ Razones administrativas, por ejemplo, pérdida de seguimiento clínico ▪ Inconvenientes financieros, por ejemplo, imposibilidad de pago del tratamiento ▪ Preferencias del paciente/cuidador ▪ Otras razones

Tabla 2. Información mínima por identificar al momento de valorar los efectos de las intervenciones asociadas al tratamiento de la epilepsia. Tomada y adaptada de Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definición de epilepsia resistente a los medicamentos: Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo ad hoc de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE: Definición de la epilepsia resistente a los medicamentos.

Son diversas las teorías o hipótesis propuestas para el desarrollo de EFR, entre estas se encuentran:

- a) **Hipótesis del transportador:** relacionada a la farmacocinética de los medicamentos, en la que se observa una sobre expresión de transportadores de eflujo a nivel de barrera hematoencefálica, limitando la penetración cerebral de los AAE. Se asocia como posibles

responsables de estos efectos a las glicoproteínas de membranas (P-gp), proteínas asociadas a resistencia múltiples drogas (MDR 1 – 9, ABCCS 1 – 6 y 10 a 12) y proteína de resistencia al cáncer de mama (ABCG2).

- b) Hipótesis del objetivo:** propone insensibilidad al efecto de AAE en cerebros de personas con diagnóstico de epilepsia, relacionada a la alteración de los canales iónicos activados por voltaje y receptores de neurotransmisores. Esta alteración condiciona a que se presenten fallas en el bloqueo de las corrientes de excitación de sodio, calcio o el desarrollo de inhibición mediada por ácido gamma aminobutírico (GABA).
- c) Hipótesis farmacocinética:** sugiere la sobre expresión de transportadores de eflujo a nivel de órganos periféricos (hígado, intestino y riñones), generando una disminución de la concentración plasmática AAE y el porcentaje disponible del medicamento para cruzar la BHE, por lo que no se logran los niveles necesarios de AAE para controlar la zona del foco epiléptico.
- d) Teoría de las redes neuronales:** desarrollo de degeneración y remodelación de las redes neuronales inducidas por los eventos de epilepsia a los que se ve expuesto el paciente, suprimiendo el sistema antiepiléptico endógeno e inhibiendo el acceso de los AAE a las redes neuronales asociadas al foco de epilepsia. Por ejemplo, desde la perspectiva molecular, se observa a nivel del cono de crecimiento neural, expresión de moléculas de guía y señalización; además, de la formación progresiva de nuevos circuitos excitatorios.
- e) Hipótesis de la severidad intrínseca:** propone que la resistencia farmacológica es inherente a la severidad de la enfermedad. Esta hipótesis se sustenta principalmente en la existencia de reportes que sugieren la asociación entre la alta frecuencia de eventos epilépticos antes de iniciar tratamiento con un AAE y el desarrollo posterior de EFR.
- f) Hipótesis de la variación genética:** considera que el desarrollo de resistencia farmacológica se asocia con variaciones genéticas que modifican los mecanismos de farmacocinética y farmacodinamia vinculados a los AAE. Estas variaciones genéticas se ven principalmente manifestadas a nivel de enzimas que codifican la metabolización de los AAE, canales iónicos y receptores de neurotransmisores. Esta hipótesis se sustenta principalmente por la evidencia existente de asociación entre el polimorfismo CYP2C9 y las variaciones en las dosis de fenitoína.^{9 10}

Independientemente de las posibles causas de la EFR, existe consenso entre los expertos responsables de su manejo sobre la importancia en hacer un diagnóstico temprano y proporcionar tratamiento personalizado; de lo contrario, ante situaciones en que la frecuencia y gravedad de las crisis sean de características intensas, hay un incremento importante en el desarrollo de complicaciones, entre las que pueden encontrarse:

- Alteraciones en el desarrollo físico e intelectual, especialmente cuando los eventos de epilepsia inician a edad temprana.

- Lesiones físicas a repetición, ocasionadas por traumas u otras condiciones que representen un riesgo en caso se presente un evento de epilepsia súbitamente.
- Riesgo incrementado para que se presente el síndrome de muerte súbita por epilepsia (SUDEP por sus siglas en inglés).
- Problemas de comportamiento y emocionales.
- Desempeño laboral o productivo con resultados limitados.
- Eventos adversos asociados a las terapias instauradas o sus combinaciones.¹¹

Las opciones de tratamiento para las personas con diagnóstico establecido de EFR pueden ser varias, pero es frecuentemente sugerido, que inicialmente se proceda descartando la "Pseudo-resistencia", fenómeno en el que persisten los eventos paroxísticos de epilepsia o sus diagnósticos diferenciales, debido a la no identificación de la causa; entre las que se pueden encontrar: arritmias cardíacas, síncope vagal, desórdenes neurológicos, abstinencia de sustancias adictivas, etc.¹² Descartar esta condición es esencial, ya que el paciente podría ser manejado ya sea con intervenciones farmacológicas o quirúrgicas innecesarias.

De manera general, existe una evolución de las intervenciones disponibles para el tratamiento de la epilepsia: Para los tratamientos farmacológicos se han tenido avances importantes, siendo así que aquellos fármacos disponibles antes del año 1993 son reconocidos como AEE antiguos o de primera generación, los introducidos posterior a este año reconocidos como nuevos AEE y dentro de estos la segunda y tercera generación.¹³ Para las intervenciones quirúrgicas, estas han pasado de etapas en las que se realizaban resecciones importantes de estructuras del sistema nervioso central y poca capacidad de identificar zonas epileptogénicas, hasta el presente, en la que se impulsan intervenciones de extrema precisión utilizando cirugía robótica. Nuevas propuestas de intervención se mantienen en evaluación en la actualidad, tanto farmacológicas, como quirúrgicas, además de otras como la utilización de cannabis o cannabinoides, de los cuales se obtiene evidencia de que podrían proporcionar efectos favorables en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, principalmente en poblaciones pediátricas. De lo anterior, se puede concluir que hay un movimiento constante en la generación de nuevos conocimientos e intervenciones alrededor del cuidado del paciente con epilepsia, situación que conlleva a mantener modelos de actualización de prácticas clínicas que permitan proporcionar el mejor cuidado y atención posible.

7. OBJETIVO

Proporcionar los elementos esenciales para la implementación de intervenciones orientadas al tratamiento de adultos con sospecha o diagnóstico de epilepsia farmacorresistente.

8. ALCANCE

Desarrollar recomendaciones clínicas fundamentadas en evidencia científica actualizada, que favorezcan la selección de intervenciones efectivas para el tratamiento de las personas con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente.

9. USUARIOS DE ESTA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Profesionales de la salud: Especialistas en epileptología, neurología u otros especialistas o profesionales de la salud vinculados al cuidado de las personas con diagnóstico de epilepsia o

epilepsia farmacorresistente. Además, profesionales vinculados en a la planificación y organización de servicios de salud aplicados al campo de la neurología.

Usuarios del sistema de salud: Personas adultas que estén en estudio o diagnóstico establecido de presentar resistencia a los agentes antiepilépticos. Sociedades o cuidadores de pacientes interesados en conocer las opciones en uso o discusión para el manejo de la EFR.

Consideraciones para el uso de esta GPC: Las implicaciones clínicas que pueden obtenerse por medio de las recomendaciones provistas en esta GPC, podrían variar al momento de ser aplicadas a pacientes ; por lo que se recomienda a los usuarios de esta GPC siempre tomar en cuenta que, los desenlaces clínicos favorables para los pacientes pueden ser alcanzables en la medida se combinen la experiencia, el conocimiento especializado en el manejo de pacientes con diagnóstico de EFR y la evidencia científica de alta calidad disponible. Pero, es de relevancia también resaltar, que, aun en las condiciones en que los componentes antes mencionados se combinen adecuadamente, siempre se presentarán casos en los cuales los efectos observados no serán los esperados, conllevando a que no se obtengan los beneficios esperados en el paciente, e inclusive el desarrollo de complicaciones. Por lo tanto se recomienda mantener una visión crítica que valore beneficios y riesgos antes de procederse con la prescripción o implementación de cualquiera de las intervenciones analizadas en este documento.

Es de alta importancia también informar a los pacientes, sus cuidadores o familiares lectores de esta GPC, que las intervenciones mencionadas no deben ser aplicadas sin que estas hayan sido indicadas y se mantenga seguimiento o supervisión por un profesional acreditado en el tratamiento de la epilepsia; ya que la mayoría de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas analizadas en este documento, a pesar de que podrían mostrar efectos beneficiosos, no están exentas de provocar eventos adversos que podrían ser inclusive de tipo severo.

Esta GPC no intenta cubrir todos los componentes o intervenciones asociadas al tratamiento de la EFR, su fin es mantener un enfoque de actualización y criterios de aplicación, sobre aquellas intervenciones que para el grupo de expertos participantes en su elaboración son controversiales ya sea por la variabilidad en su aplicación o por necesidad de tener conocimiento específico sobre tratamientos disponibles o con potencial de ser provistos en el sistema de salud local.

10. ÁMBITO ASISTENCIAL DE APLICACIÓN

Preferentemente en niveles de atención con la capacidad de proporcionar cuidado a pacientes con diagnóstico de epilepsia y sus posibles variantes, incluidos los casos diagnosticados como refractarios al tratamiento farmacológico, candidatos a cirugía de epilepsia y con garantía de contar con los servicios adecuados para la provisión de atención de emergencias y seguimiento continuo de los pacientes.

11. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GPC

Se inició con la conformación del grupo desarrollador y autores de la GPC (GDG), el cual está compuesto por profesionales de la salud especialistas en el cuidado de pacientes con diagnóstico de EFR y metodología en el proceso de desarrollo de GPC e investigación científica.

Posteriormente se cumplieron las siguientes etapas:

- Capacitación en conceptos esenciales aplicados a la práctica basada en evidencia, análisis e interpretación de revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), metodología para el valúo crítico de diseños de estudios de investigación, desarrollo y evaluación de recomendaciones (GRADE por sus siglas en inglés).
- Establecimiento de un plan de trabajo para el desarrollo de la GPC.
- Definición de los posibles objetivos, alcance, usuarios, niveles o establecimientos de salud que se busca pongan en aplicación las recomendaciones clínicas incluidas en la GPC.
- Identificación de fuentes actualizadas de evidencia científica, que incluyeran recomendaciones clínicas, como primera etapa, para la determinación de la modalidad de elaboración de la GPC.
- Establecimiento de la metodología de desarrollo de la GPC.
- Elaboración de preguntas clínicas e identificación de desenlaces clínicos primarios y secundarios.
- Priorización por especialistas en neurología de las preguntas clínicas y del orden de importancia de los desenlaces clínicos.
- Establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión que se tomarán en cuenta para la selección de la literatura que dará soporte a la generación de las recomendaciones clínicas.
- Desarrollo de procesos de búsqueda y selección de la evidencia disponible, con base a criterios de inclusión y exclusión.
- Extracción y valúo de la evidencia científica y clínica disponible.
- Generación de tablas de resumen de hallazgos (Summary of Findings o SoF por sus siglas en inglés) GRADE.
- Elaboración de recomendaciones clínicas y actividades sugeridas que favorecen la mejor aplicación y posibles resultados asociados.
- Etapas varias de validación de preguntas, recomendaciones clínicas y contenido de la GPC.
- Validación final de GPC y recomendaciones.

11.1 Elaboración de la GPC

Para la elaboración de una GPC se cuenta con la posibilidad de implementar tres opciones: 1) adoptar completamente recomendaciones, usualmente incluidas en su totalidad en una GPC en uso, 2) adaptar recomendaciones existentes y aplicarlas en el contexto de interés, tomando en cuenta los objetivos y alcance definidos 3) crear recomendaciones "de novo" o nuevas.¹⁴ Una cuarta alternativa es aplicar la combinación de las metodologías antes descritas, denominada "ADOLOPMENT", y desarrollada por el grupo de trabajo GRADE, con la cual se busca favorecer la generación de recomendaciones basadas en evidencia en ambientes con recursos limitados.¹⁵ Para esta GPC, después de completar la búsqueda de documentos conteniendo preguntas clínicas y recomendaciones asociadas al diagnóstico y tratamiento de la EFR, se logra identificar una GPC con enfoque específico en el tratamiento farmacológico:

- Eficacia y tolerabilidad de los nuevos antiepilépticos II: epilepsia resistente al tratamiento. Elaborada por la Academia Americana de Neurología, en el año 2019.¹⁶

Debido a que es el único documento identificado con estas características, no se aplica ningún proceso de análisis de su calidad, pero para garantizar que las fuentes de evidencia a partir de las

cuales se proponen las recomendaciones clínicas cumplan con los requisitos metodológicos esperados, cada uno de los reportes utilizados en la generación de las anteriores es analizado de manera individual. Esta condición no aplica para todas las preguntas y recomendaciones incluidas en el documento, únicamente para aquellas seleccionadas como fuente de referencia para la elaboración de esta GPC.

Ya que en la propuesta de desarrollo de esta GPC, además de evaluar las intervenciones de tipo farmacológico, también interesa informar sobre otras asociadas a procedimientos quirúrgicos y técnicas de soporte durante la realización de estos últimos, se amplía la búsqueda de documentos afines a este tipo de tratamientos entre pacientes con EFR; no identificándose ninguno que contemple de manera completa recomendaciones clínicas validadas. Por lo que para este componente se procede con la creación de preguntas y recomendaciones clínicas aplicando la metodología "de novo".

En las situaciones en que se identificaron recomendaciones clínicas o conclusiones validadas, actualizadas y sustentadas por organizaciones de referencia en el cuidado de personas con diagnóstico de EFR, se decidió desarrollar una o más recomendaciones clínicas, utilizando estas fuentes de referencia, siempre y cuando sus conclusiones fueran soportadas por estudios de investigación y se tuviera acceso a validar el contenido de estos.

Adicionalmente, se tomaron en cuenta fuentes de información de sitios gubernamentales, sociedades médicas u otras organizaciones vinculadas al cuidado de las personas con diagnóstico de epilepsia.

11.2 Elaboración de las preguntas, recomendaciones y desenlaces clínicos

La creación de las preguntas clínicas incluidas en esta GPC, se hacen aplicando el formato PICO (problema/población, intervención, comparador y desenlace/outcome/resultado). Obteniéndose de manera preliminar un total de 36 preguntas clínicas, las cuales posterior a tres procesos de validación, se resumen a 14 preguntas. Las causas asociadas a la reducción en el número inicial de preguntas propuesto son:

- La pregunta se aleja del objetivo y alcance definido para esta GPC
- Imposibilidad de aplicar una tecnología sanitaria o intervención en el contexto local
- Duplicación de contenido y el cual se definió como pertinente considerar en una sola pregunta
- La pregunta no aporta nuevo conocimiento con respecto a la práctica vigente y no se identifica variabilidad en el cuidado proporcionado en el ambiente local.

Se procedió con la construcción de las estrategias de búsqueda para cada pregunta clínica. Para esto, se utilizan las siguientes fuentes electrónicas de información bibliográfica: Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América por medio del sitio en internet, **Pubmed** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), **Embase** de la editorial Elsevier (<https://www.embase.com/>), **Librería Cochrane** (<https://www.cochranelibrary.com/>), **Epistemonikos** (<https://www.epistemonikos.org/en/>) y cuando fue necesario para la identificación de GPCs con recomendaciones puntuales el repositorio del **Guidelines International Network** (<https://g-i-n.net/home>). Finalmente, con el objetivo de identificar literatura denominada como "gris", pero que pudiera aportar información adicional en el desarrollo de cada

pregunta y recomendación clínica, se realizó búsqueda en el sitio de internet **Opengrey** (<http://www.opengrey.eu/>). Para utilizar cada uno de los anteriores, se siguieron las pautas y disposiciones de uso disponibles en cada sitio de internet.

Los criterios establecidos para la búsqueda y selección de estudios de investigación que aportaran información para la generación de las recomendaciones clínicas fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Intervenciones aplicadas a pacientes con diagnóstico, sospecha o en tratamiento por EFR.
- Información a partir de diseños de estudios: primariamente revisiones sistemáticas y metaanálisis; y en caso de necesidad de soporte adicional o ausencia de los tipos de estudios antes mencionados ensayos clínicos (ECA), estudios observacionales con comparaciones directas.
- Estudios clínicos con información asociada a poblaciones mayores de 18 años. Poblaciones pediátricas podrán considerarse siempre que los estudios no sean únicamente aplicados a este grupo.
- Consensos de expertos (Cuando el consenso sea argumentado y obtenido a partir de evidencia científica que pueda validarse).
- Información proveniente de otras guías de práctica clínica.

Criterios de Exclusión:

- Intervenciones identificables únicamente en personas menores a 18 años
- Reporte de caso
- Series de casos
- Cartas o comentarios editoriales sobre el tema
- Intervenciones en animales
- Estudios aplicados a la farmacodinamia y farmacocinética del principio activo del medicamento en revisión

Para la selección de los desenlaces clínicos a incluir en cada pregunta, preliminarmente se identificaron los disponibles para epilepsia por medio del Core Outcome Measures in Effectiveness Trial Initiative (COMET por sus siglas en idioma inglés) ¹⁷. Los identificados por el medio antes mencionado, además de los obtenidos a partir de las fuentes de referencia utilizadas, fueron priorizados por el GDG. Para cumplir esta etapa se utilizó como referencia la escala de calificación definida por el grupo de trabajo GRADE ¹⁸, siendo la siguiente:

IMPORTANCIA LIMITADA			IMPORTANTE PERO NO CRÍTICO			CRÍTICO		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Menor importancia								Mayor importancia

Tabla 3. Escala de calificación de desenlaces clínicos

El puntaje final asignado a cada desenlace clínico incluido en las preguntas se obtiene de la sumatoria de todas las calificaciones recibidas para un desenlace y la estimación del promedio.

Para cada estudio de investigación o fuente de referencia incluida en esta GPC y que haya sido de manera específica utilizada para responder a una pregunta de investigación, se pudo evaluar su calidad principalmente por medio de la metodología GRADE¹⁸

12. DECLARACIÓN DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO

Los integrantes del GDD declaran no tener conflictos de intereses con respecto al tema asociado a esta GPC. En lo referente al financiamiento, se informa que no se destinan fondos adicionales a los reconocidos en concepto de salarios por parte de la institución en la cual se genera este documento.

13. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

La metodología GRADE contempla un proceso de calificación de la calidad de la evidencia científica disponible, ya sea a partir de datos agrupados dependientes de múltiples estudios de investigación o cuando no hay disponibilidad de los anteriores, a partir de estudios individuales. Para esto, establece niveles o grados a partir de la evidencia evaluada, que se interpretan de la siguiente manera:

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
ALTA	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
MODERADA	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
BAJA	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
MUY BAJA	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Tabla 4. Calidad de la evidencia e interpretación

Finalizada la etapa de evaluación de cada una de las fuentes de referencia utilizadas, se procedió con la sistematización de las recomendaciones.

Para cada pregunta, se incluyen también aspectos denominados como “puntos de buena práctica”, los cuales incluyen componentes específicos que se consideran como esenciales para la mejor aplicación posible de la recomendación clínica propuesta. También, para cada pregunta se incluye la discusión resumida de la evidencia científica o proveniente de otras fuentes consultadas y conclusiones consensuadas por los expertos participantes en la elaboración del documento.

14. PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 1.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Lamotrigina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia generalizados o focales?

RECOMENDACIÓN 1

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada se sugiere la utilización de Lamotrigina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

RECOMENDACIÓN 2

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal se sugiere la utilización de Lamotrigina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- En situaciones en que se considere el uso de la lamotrigina (LTG), siempre deben valorarse los beneficios y riesgos asociados a la exposición, además de mantenerse control estrecho del paciente para determinar o no la existencia de efecto.
- Al prescribirse LTG como terapia complementaria en pacientes con EFR con eventos generalizados, posiblemente las formulaciones de liberación lenta sean las que presenten un mejor perfil para la reducción de eventos de epilepsia.
- Se recomienda iniciar con las menores dosis efectivas posibles para la prevención de eventos adversos, principalmente “rash” cutáneo de tipo severo y reacción de hipersensibilidad multisistémica, vinculado con el uso de dosis altas de LTG.

- Las dosis de 50 mg/día son las recomendadas para el inicio de la terapia con LTG, cuando se combina con medicamentos inductores enzimáticos. Los incrementos de la terapia no deben ser antes de dos semanas de uso de la dosis actual y los incrementos no superiores a 100 mg/día. La terapia de mantenimiento es de 300 a 500 mg/día, divididos en tres dosis diarias.
- Las dosis de 25 mg/día son las recomendadas para el inicio de la terapia con LTG, cuando se combina con otros medicamentos no inductores enzimáticos. Los incrementos de la terapia pueden ser entre una a dos semanas de uso de la dosis actual y los incrementos no superiores a 50 mg/día. La terapia de mantenimiento es de 225 a 375 mg/día, divididos en dos a tres dosis diarias.
- Las dosis de 12.5 mg/día sin sobrepasar los 25 mg/día, son las recomendadas para el inicio de la terapia con LTG, en pacientes que utilizan valproato. Los incrementos de la terapia pueden ser entre dos a cuatro semanas de uso de la dosis actual y los incrementos entre 25 a 50 mg/día. La terapia de mantenimiento es de 100 a 400 mg/día, divididos en dos a tres dosis diarias. Cuando la combinación es únicamente LTG y valproato la dosis de mantenimiento es de 100 a 200 mg/día.
- Las dosis de 50 mg/día son las recomendadas para el inicio de la terapia con LTG en formulación de liberación prolongada, cuando se combina con medicamentos inductores enzimáticos. Los incrementos de la terapia no deben ser antes de dos semanas de uso de la dosis actual y los incrementos no superiores a 100 mg/día. La terapia de mantenimiento debería estar alcanzando en un periodo de 7 semanas, siendo la máxima de 400 a 600 mg/día, divididos en dos a tres dosis diarias.
- Las dosis 25 mg/día son las recomendadas para el inicio de la terapia con LTG en formulación prolongada, cuando se combina con otros medicamentos no inductores enzimáticos. Los incrementos de la terapia pueden ser entre una a dos semanas de uso de la dosis actual y los incrementos no superiores a 50 mg/día. La terapia de mantenimiento debería alcanzarse en un periodo de 7 semanas, siendo la máxima sugerida de 300 a 400 mg/día, divididos en dos a tres dosis diarias. Mismo esquema puede utilizarse para pacientes utilizando solo combinación de valproato y LTG, aunque con una dosis de mantenimiento máxima 100 a 200 mg/día.
- Antes de iniciar la terapia con LTG y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.
- Se recomienda valorar beneficios y riesgos para iniciar la terapia con LTG en pacientes con riesgo de arritmias severas o problemas cardiacos estructurales o fisiológicos importantes. La evaluación por especialista en cardiología y pruebas de funcionamiento cardiaco como electrocardiograma, especialmente entre pacientes mayores de 60 años está recomendada.

DISCUSIÓN PREGUNTA 1

La LTG es un AAE oral utilizado como terapia en el manejo de crisis epilépticas de inicio parcial, eventos primarios generalizados y epilepsias asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Adicionalmente, puede ser utilizada para conversión de pacientes a monoterapia cuando estos tienen antecedentes de uso de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o valproato. Su mecanismo de acción no es completamente comprendido, aunque se asocia a la estabilización de membranas neuronales, por medio de los canales de sodio sensitivos a voltaje, influyendo en la liberación presináptica de glutamato y aspartato, resultando en la disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia.¹⁹

La fuente de referencia utilizada para las intervenciones farmacológicas propone que la LTG probablemente es efectiva como terapia complementaria para el tratamiento de la EFR de características generalizadas tanto en su formulación de liberación extendida como la inmediata. Fundamenta su recomendación en tres reportes: un ensayo clínico (ECA) controlado, doble ciego comparando la eficacia y tolerabilidad de la LTG vs placebo en epilepsias de tipo primarias tónico clónico generalizadas (TCG), n=121 pacientes, 58 recibiendo LMT y 59 placebo²⁰, un segundo reporte basado en el consenso de 23 expertos con respecto a la eficacia y tolerabilidad de los AAE tipo 2²¹ y el tercer reporte también a partir de consenso de expertos con enfoque primario en el manejo de la EFR con Felbamato.²²

A partir de la búsqueda de evidencia adicional se identifican un total de 523 estudios o reportes que informan sobre los efectos de la LMT como terapia en el manejo de pacientes con EFR, de estos, cumplen los criterios de inclusión dos estudios. Dos RS son seleccionadas para desarrollar el perfil de evidencia GRADE. La primera RS incluye una muestra de 270 personas, distribuidas en 3 estudios con enfoque en pacientes con EFR generalizada²³, la segunda RS, toma en cuenta 13 estudios que incluyen el uso de LTG entre personas con diagnóstico de epilepsia focal, considerando una muestra 1,322 personas.²⁴

Desde la perspectiva de los estudios de soporte identificados, para el desenlace primario de reducción de al menos del 50% de la frecuencia de eventos de EFR TCG, se obtiene RR 1.88 (95% CI 1.43,2.45), con baja certeza de evidencia a favor de la LTG; a partir de una muestra de 168 personas, teniendo como grupo control el uso de placebo. El tiempo de seguimiento promedio es de 19 a 24 semanas, los eventos adversos más comúnmente observados son ataxia, mareos y fatiga. En cuanto al manejo propuesto de la EFR de tipo focal, la RS incluye una muestra total de 1806 personas, en 5 EC y 8 estudios observacionales de tipo transversal, adicionalmente están presentes en la muestra un total de 237 infantes y niños. Se observa en un seguimiento promedio de 8 – 36 semanas una reducción en la frecuencia 50% o más de eventos de epilepsia al seleccionar LTG en comparación al placebo RR 1.80 (1.45, 2.23). El retiro del tratamiento se observó más frecuentemente con el uso de LTG RR 1.11 (0.91, 1.37 n=1806), asociándose principalmente a los siguientes eventos adversos: ataxia, mareos, diplopía, náuseas, la calidad de la evidencia identificada es alta a moderada.

El grupo de expertos coincide en que el uso de la LTG debería contemplarse como terapia en el cuidado de los pacientes con diagnóstico de EFR de tipo focal, usualmente como terapia complementaria al uso de Valproato, sugiriéndose que la mejor manera de uso es a través de un esquema modulado que permita incrementos progresivos de la dosis de acuerdo con la evolución

observada; motivo por el cual se sugiere la disponibilidad de tabletas con concentración inferior a 100 mg. En cuanto a los eventos adversos observados, se coincide que son los comunes para los AAE, pero que el mejor control de la dosis favorece a que estos se presenten de manera menos frecuente e intensa.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 2.

¿En pacientes con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Levetiracetam como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Levetiracetam como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a Favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Las formulaciones liberación inmediata del Levetiracetam (LVT), alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en una hora y las de liberación prolongada en 4 horas.
- Se recomienda iniciar con dosis 500 mg/día, dos veces al día, con incrementos similares cada dos semanas.
- No se recomienda superar dosis diarias de 3000 mg/día.
- El LVT puede estar asociado con afectación de la integridad ósea, por lo cual en pacientes con uso prolongado deben instituirse medidas de monitoreo que prevengan complicaciones óseas.
- El LVT está asociado con el desarrollo de mareos, somnolencia, fatiga y posiblemente cambios en el comportamiento e inclusive eventos psicóticos.
- Antes de iniciar la terapia con LVT y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

DISCUSIÓN PREGUNTA 2.

El LVT es utilizado para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia, principalmente las de inicio parcial, primarias TCG y mioclónicas. Adicionalmente, existe evidencia en la actualidad que

recomienda su uso como opción de segunda línea para el tratamiento del estatus epiléptico. Está disponible en presentación endovenosa y oral, esta última en formulaciones de liberación inmediata y retardada. Su mecanismo de acción no es conocido de manera precisa, identificándose que no tiene efectos inhibitorios sobre los procesos excitatorios de neurotransmisión, aunque se reconoce su acción como protector en eventos de epilepsia focal, asociados con actividad generalizada de tipo secundario, inducidas por pilocarpina y ácido kaínico. Su uso puede estar vinculado con el desarrollo de ideas y comportamiento suicida, por lo cual se sugiere mantener contacto o monitoreo frecuente del paciente tratado con este medicamento.²⁵ La GPC de referencia no incluye preguntas asociadas al uso de LVT como terapia complementaria para el tratamiento de la EFR.

A partir de la búsqueda de evidencia adicional realizada se identifican un total de 665 reportes, de estos, cumplen criterios de inclusión 4, seleccionándose una RS para establecer el perfil de evidencia GRADE. Esta última incluye 14 ECA, con una muestra de 2455 participantes, de estos 2159 adultos (12 ECA) y 296 niños (2 ECA). Las dosis utilizadas en los estudios incluidos son de 500 mg/día a 4000 mg/día, en periodos de seguimiento de 12 a 24 semanas, siendo el comparador principal el placebo. Los resultados principales informan que al realizar un análisis individualizado por dosis mínima y máxima utilizada no se observa superioridad significativa del LVT con respecto al placebo en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, 500 mg: RR 1.60 (0.71, 3.62; P = 0.26); 4000 mg: RR 1.64, (0.59, 4.57; P = 0.34), pero al analizar dosis individuales de 1000 mg y 3000 mg, si se observa superioridad del 19% (36% vs 17%) con respecto al placebo RR 2.37 (2.02, 2.78) con una calidad de evidencia moderada; de manera similar se observan resultados a favor del LVT cercanos al 40% de diferencia en la reducción de al menos el 50% de los eventos cuando se hacen incrementos de 1000 mg en las dosis utilizadas del medicamento OR 1.39 (95% CI 1.23, 1.58). Se observa evidencia de alta calidad que confirma que el placebo está más frecuentemente relacionado con retiro de uso RR 1.11 (0.89,1.40). Somnolencia es el EA más comúnmente observado, seguid de mareos, fatiga y cefalea. De manera general, la calidad de la evidencia es degradada para esta RS principalmente por la presencia de inconsistencia y sesgos de desempeño, selección, reporte, desgaste y detección²⁶

Un Metaanálisis en red (MAR) desarrollado en el año 2020, compara los efectos de diferentes AAE, incluyendo un total de 62 estudios y muestra de 12,739 personas; de estos, 3 son relacionados al uso de LVT, comparado contra placebo, n=827. Todos estos estudios también fueron incluidos en la RS utilizada para elaborar el perfil de evidencia GRADE. En general se determina un riesgo de sesgo bajo y el efecto favorable al utilizar LVT en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, OR 1.36 (0.70, 2.01) y respuesta al tratamiento OR 1.31 (0.92, 1.71), la aceptabilidad se presenta a favor del placebo OR 0.37 (0.00, 0.75). Posterior a la evaluación de la evidencia directa e indirecta se define que el mejor perfil terapéutico se logra con Brivaracetam, seguido de Lacosamida y posteriormente LVT.²⁷

Una RS publicada en el año 2019 y que incluye 4 estudios adicionales a los presentes en la RS utilizada para el desarrollo del perfil GRADE, coincide con la misma información proporcionada anteriormente, efectividad superior del LVT en la reducción de frecuencia de eventos al utilizarlo en dosis que van de 1,000 a 3,000 mg/día, RR =2.00 para 1,000 mg/día, RR =2.68 para 2,000 mg/día, RR =2.18 para 3,000 mg/día, concluyendo también en un perfil de seguridad favorable.²⁸

En otro MAR publicado en el año 2016 y en el cual se incluyen un total de 32 estudios de estos 7 específicos para LVT, concluye en lo relacionado a la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia que Topiramato, Perampanel, Pregabalina, Zonisamida, Gabapentina y LTG, son superiores que otros AAE OR 7.09 (95% 3.93, 13.36), aunque LVT muestra seguridad superior a los mencionados anteriormente (superficie bajo la curva de ranking acumulado SUCRA 0.769), a excepción del Topiramato. Se sugiere el inicio de la terapia con LVT a dosis de 1,000 mg/día y seguimiento en casos de utilización continua y a largo plazo del medicamento, ya que puede verse asociado su uso con estados de afectación de la integridad ósea. Se sugiere que entre pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica o eventos adversos (EAs) psiquiátricos vinculados al LVT se inicie con terapia de 250 mg/día.²⁹

El grupo de expertos coincide en reconocer los efectos beneficiosos demostrados con la utilización del LVT entre pacientes con EFR de tipo focal, aunque de igual manera reconocen que el uso de este medicamento podría extenderse para el tratamiento de eventos de epilepsia mioclónica juvenil, crisis de ausencia e inclusive para el abordaje de cualquier tipo de epilepsia con características de resistencia demostrada a otros tratamientos. Por lo anterior, se sugiere en futuras revisiones de esta GPC, ampliar la cobertura de uso de este medicamento a otros tipos de epilepsias y no únicamente las focales. Adicionalmente, concluyen que no es infrecuente encontrar presentaciones en tabletas ranuradas (dos partes) de 1,000 mg/día, condicionando esta presentación a que se dificulte el inicio de las terapias con dosis de 250 mg, por lo que se sugiere disponer entre las presentaciones disponibles en los sistemas de salud, de tabletas ranuradas para ser divididas en 4 porciones, con el fin de garantizar un mejor control sobre la dosis administrada y sus posibles efectos.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 3.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Oxcarbazepina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Oxcarbazepina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a Favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Se recomienda el inicio de la terapia con dosis de 300 mg dos veces al día, con incrementos de 600 mg día semanales, hasta alcanzar dosis de 1,200 mg/día. Las formulaciones de liberación prolongada pueden ser utilizadas en una sola dosis diaria.

- Las dosis de 2,400 mg/día son las más comúnmente relacionadas con los mayores efectos de control de los eventos de epilepsia, así como al desarrollo de eventos adversos.
- La probabilidad de retiro o abandono de la terapia con Oxcarbazepina (OXC) es menor cuando se le compara contra placebo, de igual manera la experiencia clínica de expertos coincide en que muestra un perfil de seguridad que puede favorecer su selección por sobre la carbamazepina.
- Al utilizarse formulaciones de liberación prolongada, concentraciones plasmáticas estables de los medicamentos son alcanzadas hasta el día cinco de la terapia.
- El uso de la OXC puede estar asociado con síndrome de necrosis epidérmica tóxica y Stevens Johnson. En ambos casos se sospecha asociación con alelo HLA-B. De igual manera se ha observado su asociación con hiponatremia clínicamente significativa, por lo cual el monitoreo de niveles de sodio, especialmente entre pacientes que pudieran tener comprometida la función renal es sugerida para garantizar la seguridad del paciente.
- Antes de iniciar la terapia con OXC y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

DISCUSIÓN PREGUNTA 3.

La OXC es un keto-análogo de la carbamazepina, que en su formulación de liberación rápida es utilizada para el tratamiento de epilepsia de inicio parcial como monoterapia y en pacientes en edades de 4 o más años como terapia complementaria. Su formulación de liberación prolongada se recomienda bajo las mismas condiciones, excepto en que su uso solo puede ser en personas con edades de 6 años o más.

Se desconoce a totalidad el mecanismo por medio del cual ejerce su efecto, pero en estudios in vitro muestran que actúa principalmente bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje, logrando la estabilización de membranas e inhibiendo la descarga neuronal repetitiva y la disminución del impulso sináptico. El medicamento ha sido asociado con un incremento en el riesgo de desarrollo de ideas y comportamiento suicida, por lo que se recomienda a los prescriptores monitorear cambios de ánimo o comportamiento, así como estados depresivos y similares entre sus usuarios.³⁰

El documento de referencia para esta pregunta informa sobre la inclusión de la OXC entre los medicamentos considerados para el tratamiento de la EFR de tipo focal, concluyendo que posiblemente puede ser útil, en formulaciones de liberación extendida de 2,400 mg/día. Esta conclusión se extrae de un estudio clínico, que evalúa la seguridad y eficacia de la formulación de liberación prolongada de OXC, dosis diaria única de 1,200 mg a 2,400 mg, en combinación con al menos 1 y hasta 3 AAE, comparada contra placebo, con un total de 366 pacientes enrolados en el

estudio, con población total final de 148 y 19 semanas de seguimiento activo con uso de OXC. El estudio es randomizado, doble ciego, de grupo paralelo y fase 3. Obteniéndose por resultados la reducción media de eventos al día 28, en un 38.2% (1,200 mg/día) y 42.9% (2,400 mg/día) vs 28.7% placebo. El estudio al ser multinacional también informa que en el análisis subgrupo, los mejores resultados se obtienen entre los pacientes incluidos en la región de Norteamérica, sin proponerse una explicación clara asociada a este hallazgo. 37 de 52 pacientes descontinúan el uso de la formulación de 2,400 mg/día por diferentes eventos adversos, 18 de 40 en la presentación de 1,200 mg/día y 10 de 26 al utilizar placebo. No se presenta análisis subgrupo de acuerdo con el tipo de AAE concomitante ni al tiempo o periodo de evolución de la EFR.³¹

Se realiza búsqueda de información adicional para complementar esta recomendación, identificándose un total de 832 reportes de investigaciones. Seleccionándose para la elaboración de la recomendación 3 estudios complementarios.

A partir de una RS publicada en el año 2020, y la cual tiene como desenlaces primarios la media porcentual de reducción de eventos de epilepsia a los 28 días de uso de OXC y reducción de la frecuencia de eventos de al menos 50%, n=1593 pacientes a partir de 6 estudios clínicos, con edades que oscilan entre un mes de vida hasta los 65 años. Se observa partir de tres estudios una reducción en rango del 26% al 83.3% al utilizar OXC en comparación con placebo u otros medicamentos 7.6% a 28.7%. La reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, de igual manera es superior al seleccionar OXC RR 1.80, (1.27,2.56). Para ambas mediciones, la certeza de evidencia es baja o muy baja, debiéndose esto principalmente a la presencia de inconsistencia moderada a elevada, sesgo en el proceso de aleatorización y seguimiento de los pacientes. El evento adverso más común es mareos, seguido de somnolencia; también se observan casos de hiponatremia al seleccionar la OXC. Tanto efectos beneficiosos como los adversos se observan principalmente entre pacientes con uso de dosis de 2,400 mg/día.

Debido a la baja calidad de evidencia, no se puede establecer de manera certera la efectividad de la OXC.³² Este reporte es utilizado para la generación del perfil de evidencia GRADE.

Se identifica un MAR que incluye dos estudios clínicos asociados al uso de OXC (n=764). Ambos estudios incluidos en la RS mencionada anteriormente. El principal desenlace de eficacia analizado es la reducción de la frecuencia de eventos en al menos 50% y desde la perspectiva de seguridad, el desarrollo de EAs, específicamente mareos y somnolencia. A partir de las comparaciones realizadas se observa superioridad en la reducción de la frecuencia de eventos al usar OXC, por sobre placebo OR 2.70 (1.20, 6.30), Eslicarbazepina OR 1.40 (0.41, 4.60), Gabapentina OR 2.10 (CI 0.46, 9.60) y LMT OR 2.20 (0.57, 9.10), su efecto es menor al compararlo contra LVT OR 0.77 (0.28, 2.10), Topiramato OR 2.60 (0.95, 7.00) y Retigabina OR 1.20 (0.29,5.00).²⁹

Se identifica una tercera RS con objetivo de reconocer los EAs neurológicos asociados a AAE bloqueadores de canales de sodio, en este se incluye un total de ocho estudios clínicos, solo uno asociado al uso de OXC. Se concluye que con cualquier AAE utilizado se incrementa el número de EAs y que usualmente estos son dependientes de dosis utilizada.³³

El grupo de expertos considera que la OXC puede ser una opción de tratamiento en sustitución de la Carbamazepina, ya que basados en su experiencia, reconocen un mejor perfil de seguridad con el uso de la OXC; además, tomando en cuenta que dentro de los estudios incluidos en el análisis se

toman en cuenta poblaciones pediátricas y de adolescentes, sugieren que la OXC de igual manera podría usarse en este grupo, cuando el medicamento esté disponible en el sistema de atención sanitario.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 4.

¿En pacientes epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Clobazam como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Clobazam como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA



MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- De necesitarse usar el medicamento bajo condiciones definidas, se sugiere iniciar la terapia con dosis de 5 mg dos veces al día, con incrementos cuando sea necesario de 10 mg al día, dividido en dos dosis diarias, de manera semanal, hasta alcanzar los 20 mg/día dos veces al día a partir del día 21 de la terapia.
- Está contraindicado el uso de Clobazam (CLB) de manera concomitante con sustancias depresoras del sistema nervioso central, especialmente opioides.
- Sedación y mareos son los eventos adversos que se pueden presentar de manera principal al inicio de la terapia.
- Se recomienda evitar el uso de CLB en combinación con alcohol, ya que hay un incremento importante en el riesgo de depresión respiratoria severa y sedación.
- Se recomienda verificar la necesidad de ajuste de dosis en poblaciones geriátricas y otros pacientes con padecimientos renales y hepáticos.
- Antes de iniciar la terapia con CLB y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

DISCUSIÓN PREGUNTA 4.

El CLB, es un derivado de benzodiazepina, aprobado como adyuvante en el tratamiento de epilepsia asociada al síndrome de Lennox-Gastaut, en pacientes de dos o más años. Actúa a nivel

de las regiones límbicas, talámicas e hipotálamicas del sistema nervioso central (CNS) u otras regiones del CNS produciendo depresión, sedación, efecto ansiolítico, efectos antiepilépticos y coma. Su efecto es mediado por la inhibición del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA). El medicamento es rápido y extensamente absorbido por la vía oral, sin sufrir afectación al ser combinado con los alimentos.³⁴

La GPC de referencia sugiere la existencia de un posible efecto del CLB como terapia complementaria en el manejo de EFR de tipo focal, esta conclusión a partir de tres estudios de investigación, dos de ellos con muestras menores de 30 pacientes y en los que se verifican los efectos del CLB en el manejo de la epilepsia de tipo focal y generalizada. Dosis con rangos de 10 - 40 mg/día son las más comúnmente utilizadas, observándose una mayor reducción en la frecuencia de eventos cuando se opta por la terapia con CLB en comparación con placebo. De los estudios analizados, se encuentra uno reportado en el año 1987, n=129, doble ciego y casos alternantes, informa que el 19% de los pacientes usando CLB se mantienen libres de eventos de epilepsia durante los 7 meses de seguimiento en el estudio³⁵. El segundo reporte fue publicado en el año 1987, en estudio con diseño doble ciego n=20 entre pacientes con epilepsia parcial, compleja, crónica y no controlada; 40% de los pacientes tuvieron hasta un 75% de reducción de la frecuencia de eventos durante los tres meses de seguimiento en el estudio, 4 (20%) pacientes obtuvieron control completo de la epilepsia.³⁶ El tercer reporte, es un ECA, paralelo (CLB vs placebo), fue publicado en el año 1983, n=26, los pacientes con la intervención reciben CLB 30 mg cada noche (n=20), tres pacientes muestran control completo y doce al menos muestran una reducción igual o mayor al 50% de eventos de epilepsia.³⁷

Con el objetivo de obtener estudios adicionales que proporcionen información para emitir la recomendación asociada a esta pregunta, se realiza búsqueda sistematizada, por medio de la cual se identifican un total de 265 estudios. De estos, se identifica un estudio de relevancia. Esta es una RS, que evalúa el uso de CLB como terapia complementaria en el manejo de los pacientes con EFR de tipo focal, este reporte incluye los estudios antes mencionados y uno más, con una muestra total de 197 personas, los estudios carecen de todos los detalles metodológicos para establecer su modelo de desarrollo, considerándose esto un riesgo de sesgo serio, además de identificarse inconsistencia muy seria para el desenlace libertad de eventos de epilepsia, imprecisión muy seria en tres de cuatro desenlaces clínicos, incluidos la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia. Finalmente, los estudios no incluyen el número de eventos necesarios que se ajusten al tamaño óptimo de la información, obteniéndose calidad de evidencia muy baja y por lo tanto eficacia posible en la disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia.³⁸ Los eventos adversos más comúnmente observados son: mareos y somnolencia.

El grupo de expertos concuerda en que en la actualidad existe baja calidad de evidencia disponible con respecto a los usos de CLB en EFR de tipo focal, situación que impide recomendar fuertemente a favor de su uso, reconociendo que en actualizaciones posteriores de este documento o por medio de revisiones rápidas específicas al tema, se deberían proponer análisis asociados al uso de CLB para el manejo de la epilepsia catamenial y exacerbaciones de eventos de epilepsia durante el embarazo. Lo anterior, fundamentado en la existencia de múltiples opiniones de expertos, que informan sobre resultados favorables en el uso del medicamento en el tratamiento de diversos tipos de epilepsia. De igual manera, ante la no identificación de ensayos clínicos con calidad

robusta en su diseño y ejecución, se cree conveniente reconocer la existencia de una brecha de conocimiento que debería abordarse desde la perspectiva local generando estudios clínicos adicionales.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 5.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Topiramato como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se recomienda la utilización de Topiramato como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕⊕

ALTA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Se sugiere el inicio de la terapia con 25 a 50 mg/día, con incrementos en cantidades similares una vez a la semana, hasta alcanzar dosis de 200 mg/día, divididos en dos dosis. La dosis final sugerida es hasta 400 mg/día, aunque se han visto efectos favorables, inclusive con dosis de 1,000 mg/día.
- Aproximadamente el 70% de la dosis administrada es eliminada sin cambios por la vía renal.
- Las formulaciones de liberación rápida presentan picos plasmáticos en 2 horas posterior a la ingesta, a diferencia de las formulaciones de liberación prologada que alcanzan niveles plasmáticos pico en 24 horas.
- El evento adverso más comúnmente observado es la somnolencia, por lo cual se debe tener el cuidado de informar a pacientes y/o cuidadores sobre los riesgos posibles asociados con este tipo de síntomas.
- Se recomienda evitar el uso de Topiramato (TPM) en combinación con alcohol, ya que hay un incremento importante en el riesgo de depresión respiratoria severa y sedación.
- Antes de iniciar la terapia con TPM y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

- El uso de la TPM puede estar asociado con síndrome de necrosis epidérmica tóxica y Stevens Johnson.

DISCUSIÓN PREGUNTA 5.

El TPM es un AAE utilizado en eventos de inicio parcial, ETCG y como terapia adyuvante en el tratamiento del Síndrome de Lennox Gastaut. Derivado de la fructosa D sacárido, vinculado al bloqueo de la distribución de la señal epiléptica, por medio de múltiples mecanismos de acción, situación que explica que su efecto pueda ser obtenido para el manejo de diversos tipos de epilepsia refractarios a otros AAE. Su mecanismo de acción se asocia a: 1) reducción de descargas anormales y los potenciales originados de estas, probablemente vinculado al bloqueo de canales de calcio; 2) incrementado la actividad inhibitoria ejercida por medio de GABA; 3) inhibiendo la transmisión excitatoria antagonizando algunos de los tipos disponibles de receptores de glutamato. De manera adicional, se ha observado que el TPM puede tener efectos neuroprotectores previniendo daño cerebral asociado a eventos hipóxicos e isquémicos.³⁹

La GPC de referencia establece que el TPM probablemente es efectivo en formulaciones de liberación prolongada como terapia complementaria para el manejo de pacientes con EFR de tipo focal. Esta conclusión se obtiene a partir de un estudio clínico randomizado 1:1 comparando TPM 200 mg/día vs placebo, n=249. El desenlace primario, reducción media de al menos el 50% en la frecuencia de eventos de epilepsia posterior a 11 semanas de seguimiento muestra una diferencia del 16.9% a favor del TPM (39.5% vs 21.6%), de igual manera el desenlace secundario de porcentaje de pacientes que responden al tratamiento es superior en quienes usaron TPM en comparación con placebo (37.9% vs 23.2%).⁴⁰

A partir de búsqueda adicional de información se identifican 856 reportes, después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión un total cuatro son seleccionados para la elaboración final de la recomendación.

Para desarrollar el perfil de evidencia GRADE, se selecciona una RS publicada en el año 2019, esta incluye un total de 12 ECA con 1650 participantes. Para el desenlace clínico principal, reducción del 50% o más en la frecuencia de eventos de epilepsia se observa un efecto favorable a la utilización de TPM en comparación de placebo, RR 2.71 (2.05,3.59), la calidad de evidencia para este desenlace en el análisis acumulado de todos los estudios es alta, este efecto mayoritariamente dosis dependiente, especialmente en incrementos diarios de 200 mg/día RR 2.71(2.05, 3.59), similar efecto es observado en el número de personas que alcanzan libertad de eventos de epilepsia, aunque en este caso la calidad de evidencia es moderada, RR 3.67 (1.79, 7.54). Entre los eventos adversos observados más comúnmente están la dificultad de concentración, pérdida de peso y somnolencia.⁴¹

Un segundo MA publicado en el año 2014, enfocado en la prevención de eventos TCG en pacientes con epilepsia refractaria diagnosticada y uso de TPM como terapia adyuvante, incluye un total de 13 ECA específicos para la medición de la respuesta a los AAE, de estos tomándose en cuenta 7. Para el caso del TPM, al hacer una evaluación el efecto en cualquier tipo de epilepsia se observan resultados a favor de la intervención OR 2.33 (1.70, 3.17), con significancia estadística, aunque con inconsistencia moderada, n=737. En cuanto a la respuesta específica para los eventos de tipo TCG, el efecto es menor, aunque siempre favorece a la intervención OR 1.89 (1.34, 2.65), no hay

inconsistencia, aunque la muestra es baja $n=250$, ambos casos comparados contra placebo y dependientes de 5 ECA. En cuanto a la reducción media de eventos desde la línea base a los 28 días, comparando TPM vs placebo, se observa el mayor efecto en dosis de 400 mg/día en ETCG 1.5 (0.5-2.5), aunque depende de una muestra de 22 pacientes y un solo estudio; las dosis de 200 mg/días y 800 mg/día, de igual manera muestran efectos a favor de la intervención (0.7 7 0.9, respectivamente), dosis de 600 mg/día también muestra efectos favorables, aunque se identifica imprecisión. Al analizar la reducción media en todas las dosis diarias 200, 400, 600 y 800 mg, todos muestran efecto a favor de la intervención, principalmente la dosis máxima de 800 mg/día. Tanto para ETCG y eventos focales los resultados provienen de un solo estudio, con muestras máximas de 263 pacientes para la dosis de 200 mg/día en la prevención de cualquier evento de epilepsia con TPM. El MA, tiene limitaciones importantes, pero la principal es la no presencia de evaluación de sesgo de los estudios individuales.⁴²

Un MAR Publicado en el año 2017 y que tiene por objetivo identificar el porcentaje de respuesta y desarrollo de eventos adversos (mareo y somnolencia) entre usuarios de AAE y diagnóstico de EFR, informa que el TPM es el medicamento con la mejor eficacia observada, esto a partir de 7 estudios de investigación, presentando el mejor perfil al compararlo contra control no activo OR 7.20 (3.90, 14.0) y en cuanto a controles activos, se muestra superioridad al comprarlo con Eslicarbazepina, Parampanel, Pregabalina, Zonisamida, Gabapentina y LMT; de igual manera el evento adverso mareos es el más frecuentemente observado al usar TPM. Los rangos de dosis utilizados van desde los 200 mg/día hasta los 1000 mg/día.²⁹

Un segundo MAR, que incluye un total de 76 estudios, identifica que el medicamento Tiagabina (TGB) es superior a otros AAE, entre estos el TPM en la posibilidad de mantener control completo de los eventos de EFR de inicio parcial. Para el desenlace clínico primario libertad al 100% de eventos de epilepsia, para este efecto TPM presenta los siguientes valores de OR 9.93 (5.54, 79), en comparación a placebo. Lo anterior, a partir de 54 ECA y 15,784 pacientes. En general se concluye que Brivaracetam (BRV), TPM, LVT, OXC, valproato (VPA) y posiblemente Vigabtrina (VGB), son más eficaces que otros AAE en controlar la frecuencia de eventos de epilepsia y además que LVT, VGB, VPA y BRV son los agentes con las mejores propiedades de eficacia y seguridad al utilizarlos en abordajes terapéuticos que combinan AEE.¹³

El grupo de expertos reconoce que la evidencia a favor del TPM es coherente conforme a los resultados que se logran observar en la atención clínica de los pacientes con EFR, especialmente en la reducción de la frecuencia de ventos de epilepsia, convirtiéndolo como una de las opciones farmacológicas comúnmente utilizadas en combinación con otros medicamentos. Se concuerda que la dosis de 200 mg/día suele ser rutinariamente utilizadas, siendo muchas veces necesario iniciar con dosis menores y observándose en la práctica tradicional efecto favorable con la utilización de presentaciones de liberación retardada.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 6.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Pregabalina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Pregabalina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- La Pregabalina (PGB) muestra un efecto dosis respuesta, por lo que dosis máximas están asociadas mayormente a la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia y la respuesta al tratamiento. Aunque de igual manera al desarrollo de eventos adversos, inclusive serios.
- No se observan beneficios superiores a la fecha, con el uso de formulaciones de liberación prolongada.
- Las formulaciones de liberación inmediata alcanzan concentración plasmática máxima en aproximadamente 45 minutos y concentraciones estables en 1 a 2 días.
- La terapia debería iniciarse con dosis bajas, entre los 25 mg/día a 50 mg/día, recomendándose, no superar al inicio del tratamiento 150 mg/día (dividida en tres o dos dosis diarias).
- Se pueden realizar incrementos progresivos semanales, de manera seriada, cuando sea necesario, recomendándose que la dosis final diaria prescrita no supere, los 600 mg/día.
- Al utilizar dosis menores, se disminuye el riesgo de retiro del medicamento a causa de eventos adversos o disminución de la tolerancia por parte del paciente.
- Los eventos adversos más frecuentemente observados son la ataxia, mareos, fatiga, somnolencia y ganancia de peso, al utilizar dosis superiores a 150mg /día.
- Se sugiere no retirar de manera abrupta la utilización del medicamento, ya que esto puede condicionar al desarrollo de nuevos eventos de epilepsia, así como insomnio, náuseas, diarrea e hiperhidrosis.
- La PGB debe usarse con precaución entre pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad renal y en pacientes adultos mayores con historia de enfermedades

respiratorias, ya que puede condicionar al apareamiento de depresión respiratoria severa.

- El uso de PGB puede causar edema periférico y retención de líquidos, por lo que se recomienda implementar medidas de vigilancia entre usuarios con antecedentes de enfermedad cardíaca congestiva y diabetes.
- Antes de iniciar la terapia con PGB y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

DISCUSIÓN PREGUNTA 6.

La PGB, es un análogo del GABA, química y estructuralmente similar a la gabapentina, aunque con mayor potencia de efecto y utilizado como analgésico, terapia complementaria en el tratamiento de epilepsias focales y ansiolítico. Su concentración máxima es alcanzada en 1 a 2 días al utilizar formulaciones de la liberación inmediata y 2 a 3 días con formulaciones de liberación prolongada. Su mecanismo de acción no está completamente identificado, aunque con su uso se ha observado incremento en los niveles neuronales de GABA y actividad dosis dependiente de la descarboxilasa ácido glutámico y por tanto favoreciendo la conversión a glutamato y posteriormente a GABA; con el correspondiente efecto regulatorio sobre la excitabilidad de la red neuronal.^{43 44} La GPC de referencia establece que la PGB en su formulación de liberación inmediata es efectiva como terapia complementaria en tratamiento de pacientes con EFR y considerando probablemente como no efectivo al utilizar dosis de liberación prolongada. Adicionalmente, se identifica una relación directa en el desarrollo de EAs con las dosis más altas.

La conclusión anterior, depende de 5 reportes de investigaciones, los cuales, en la mayoría de los casos miden los efectos a partir de dosis superiores a las recomendadas en la actualidad. El primero publicado en el año 2003, con el objetivo de identificar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la PGB administrada dos veces al día; asignación de pacientes en 5 brazos posibles (placebo, 50, 100, 150, 300 y 600 mg/día, dos veces día), n=453; identificándose que las dosis de 150, 300 y 600 mg/día son efectivas en la reducción de frecuencia de eventos de epilepsia. En cuanto a la seguridad, a mayor cantidad de medicamento utilizado, igualmente mayor es el desarrollo de EAs y la reducción en la tolerancia.⁴⁵ El segundo reporte es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en el cual los pacientes son asignados a uno de tres brazos (placebo, 150 o 600 mg/día, tres veces días), n=92. Este confirma que tanto en la respuesta al medicamento como en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, las dosis de 600 mg/día son superiores a las de 150 mg/día y placebo; de igual manera se observa el desarrollo de EAs como somnolencia, mareos, ataxia, diplopía y ganancia de peso al utilizar dosis de 600 mg/día; siendo este último grupo el que mayoritariamente deja de utilizar el medicamento (18.5%) por estas causas, a diferencia del placebo y dosis de 150 mg/día (6.2% y 10% respectivamente).⁴⁶ El tercer reporte, del año 2005, propone tres brazos de intervención en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado (PGB 600 mg/día dos o tres veces al día y placebo). Los resultados muestran superioridad tanto en la reducción de frecuencia de eventos de epilepsia (53%) como respuesta al medicamento (49%) al utilizar dosis de 600 mg/día tres veces al día, para el uso de la PGB dos

veces al día, de igual manera los efectos son favorables y similares a los obtenidos con el uso tres veces al día (44% y 43% para reducción de frecuencia de eventos de epilepsia y respuesta al medicamento. Se confirma que los AEs son dosis dependiente, encontrándose principalmente mareos, somnolencia y ataxia.⁴⁷ El cuarto estudio utilizado es un ECA que compara placebo, dosis fijas de 600 mg/día de PGB dos veces al día y un esquema flexible que incluye uso de dosis de 150 mg/día o 300 mg/día por dos semanas, seguido de 450 mg/día o 600 mg/día por dos semanas adicionales. Para todos los brazos de tratamiento, la intervención con PGB fue superior al placebo, observándose resultados superiores con el uso de dosis fijas comparada con las flexibles (49.3% vs 35.4% respectivamente), de igual manera los EAs observados fueron superiores en las dosis fijas que en las flexibles (32.8% vs 12.2% respectivamente).⁴⁸

El último estudio toma en cuenta únicamente la presentación de GBP en formulación de liberación prolongada 165 mg/día y 300 mg/día, y efectos medidos dos semanas después de iniciada la terapia y cumplido un régimen de incremento progresivo hasta alcanzar las dosis antes mencionadas, los anteriores comparados contra placebo, n=333. Para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, se demuestra superioridad del placebo al compararlo con las dos presentaciones de PGB estudiadas, (13.1% y 1%, respectivamente, $p = 0.091$, 0.908). En cuanto a la proporción de pacientes que responden al tratamiento, fue similar para placebo (35.8%) y dosis de 165 mg/día 37.8%, esta se estima en 45.9% para la dosis de 300 mg/día (45.9%, $p = 0.125$ comparado a placebo); finalmente, no se observan diferencias significativas en la reducción media de eventos de epilepsia desde la línea base medida al inicio del estudio, concluyéndose como resultados no significativos y por tanto estableciéndose que las formulaciones con liberación retardada de PGB no son superiores al placebo.⁴⁹

Se identifican un total de 201 documentos adicionales relacionados al medicamento del interés y su uso en el tratamiento de la EFR, de estos se seleccionan un total 5 estudios.

Para la elaboración del perfil de evidencia GRADE, se selecciona una RS publicada en el año 2019, esta incluye 9 ensayos clínicos con una muestra de 3327 pacientes, observándose que cualquier dosis usada de PGB presenta efectos favorables en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, aunque siendo los mayores cuando se utilizan dosis de 600mg/día RR 2.28 (1.52, 3.42), aunque al realizar un análisis de sensibilidad proponiendo el peor escenario de respuesta, los resultados obtenidos son imprecisos y por lo cual considerablemente menores a los presentados anteriormente, con diferencia superior al 100%. Todos los estudios incluidos en la GPC de referencia son también analizados en esta RS, teniendo como principal inconveniente, la presencia de inconsistencia y una fuerte sospecha de presencia de sesgo de publicación. Se confirma también que el principal problema con el uso de este medicamento es su perfil de seguridad, ya que no es infrecuente necesitar dosis superiores a 150 mg/día, que pueden conllevar al desarrollo AEs, siendo necesaria la retirada del medicamento cuando se le compara contra placebo RR 2.65 (1.88,3.74).⁵⁰

En un MAR la comparación de la PGB contra placebo es superior y a favor del primero con OR 2.10 (1.00, 4.50) y a pesar de identificarse imprecisión en la mayoría de los resultados, su comparación con controles activos demuestra que podría ser superior a la GBP y la LMT. Se identifica el mismo efecto dosis respuesta al de otros estudios y de manera similar los EAs se ven incrementados cuando se seleccionan regímenes de dosis altas.²⁹

Una RS publicada en el año 2017, y que incluye 29 estudios pivótales y muestra mayor a 9,000 participantes, informa la superioridad de los tratamientos con Tiagabina (TGB) OR 8.82 (2.77, 28.11, n=55), Vigabatrina (VGB) OR 6.23 (1.46, 26.20, n=135) y PGB 600 mg/día, n= OR 8.08 (95% 5.45, 11.98, n=395) en comparación con placebo, en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia. De igual manera, se presenta mayor OR 4.03 (2.51, 6.45) para el desarrollo de EAs al elegir la dosis máxima de uso de PGB, situación que se ve considerablemente reducida con dosis diarias de 150 mg OR 0.77 (0.11 – 5.41).⁵¹

En un segundo MAR publicado en 2017, en este se concluye que para el desenlace libertad de eventos de epilepsia, PGB presenta solo el 33.5% en probabilidad de eficacia a diferencia de la TGB que aporta resultados de hasta el 98.5%. En cuanto a seguridad, PGB presenta un 46% de probabilidad de adecuada tolerabilidad y no retiro de uso, identificándose al LVT con el mejor perfil (84.4%).¹³

Otro MAR publicado en el año 2020, identifica que para el desenlace clínico respuesta al medicamento, la PGB no es superior a la Zonisamida (ZNS), VGB, TPM y LVT, otros AAE pueden tener un OR superior pero sus resultados son imprecisos. En cuanto a la aceptabilidad del medicamento, se identifica que hay 0.44 veces más posibilidades de que su uso sea discontinuado a causa de EAs, situación que se reduce al optar por dosis bajas del medicamento.²⁷

El grupo de expertos coincide en los beneficios observados en la utilización de la PGB, sobre todo para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia y de la manera observada por medio de los reportes analizados, reconocen la importancia de utilizar el medicamento con precaución y a dosis lo más bajas posibles especialmente al inicio de la terapia. Lo anterior, para evitar el desarrollo de eventos AEs que limiten la tolerancia del medicamento y por tanto conlleven a la necesidad de su retiro, limitando por tanto la posibilidad de obtener los beneficios esperados.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 7.

¿En pacientes con diagnóstico de con epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Eslicarbazepina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Eslicarbazepina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- La Eslicarbazepina (ESL) muestra efectos favorables en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia entre adultos y superiores en comparación a observados en los efectos menores de 18 años.
- Los efectos de la ESL observados están directamente relacionados con la dosis utilizada.
- Las dosis de 800 mg/día tienen efecto similar en lograr la libertad de eventos de epilepsia al compararlo con dosis de 1200 mg/día.
- Las terapias con dosis de 1,200 mg/día son las que muestran mejores resultados. Pero se sugiere iniciar con dosis de 400 mg/día y cuando sea necesario, siempre que el beneficio sea superior a los posibles riesgos, se podría iniciar con el tratamiento en dosis de 800 mg/día.
- Las dosis de mantenimiento recomendadas son entre los 800 mg/día a 1600 mg/día.
- Los eventos adversos más comúnmente observados son mareos, náuseas, diplopía, somnolencia y vómitos.
- Concentraciones plasmáticas pico se observan entre una a 4 horas después de la ingesta del medicamento, logrando niveles estables en un periodo de 4 a 5 días.
- Los pacientes y cuidadores deben ser informados sobre el riesgo posible de desarrollo de ideas o comportamiento suicida al utilizar ESL.
- Con el uso de ESL, se pueden desarrollar los eventos adversos atípicos, como la hiponatremia clínica; usualmente es dosis dependiente y se presenta en las primeras 8 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Antes de iniciar la terapia con ESL y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE y la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias.

DISCUSIÓN PREGUNTA 7.

La ESL es un metabolito de la OXC, con una mejora importante en su perfil de tolerabilidad. Su mecanismo de acción se relaciona al bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, teniendo mayor selectividad inhibitoria sobre neuronas de respuesta rápida. Al momento no se identifica que interactúe con receptores de GABA, glutamato o benzodiazepina.⁵²

LA GPC de referencia, concluye que la ESL es probablemente efectiva en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, cuando es utilizada en dosis de 800 mg/día a 1,200 mg/día e informa que uno de los tres estudios utilizados para generar esta recomendación puede tener limitada validez externa, al desarrollarse únicamente en población caucásica y la falta de control

de confusores en el desenlace clínico tolerabilidad, ya que los EAs observados pueden estar relacionados también al uso concomitante de carbamazepina.

El primero de los reportes incluidos en la GPC de referencia es un ECA, doble ciego, paralelo y control con placebo; n=400, incluyendo tres brazos de intervención con ESL utilizando dosis diarias de 400 mg, 800 mg y 1,200 mg, con respuesta media del medicamento de 23%, 34% y 43% respectivamente. El brazo recibiendo placebo presenta respuesta media del 20%. En cuanto a la reducción de la frecuencia de eventos, también estos son dosis dependiente, observándose al utilizar placebo una reducción media del 16%, con un mínimo del 26% al usar dosis de 400 mg y 45% con dosis de 1,200 mg.⁵³ El segundo estudio clínico analiza la seguridad y eficacia de la ESL al usar dosis diarias de 800 mg y 1,200 mg, comparados contra placebo n=252. El porcentaje de respuesta al medicamento y reducción de la frecuencia de eventos es del (en el mismo orden) 23% y 17% para placebo, 35% y 38% para dosis de 800 mg/día, 38% y 42% cuando se utilizan 1,200 mg/día. De igual manera, se observan EAs moderados a severos cuando se utilizan las dosis más altas del medicamento, identificándose principalmente mareos, somnolencia, cefaleas y náuseas.⁵⁴ El tercer reporte es un ensayo clínico, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico que mide la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia, observándose los mejores resultados cuando se utiliza las dosis de 800 mg/día (40%) y 1,200 mg/día (37.1%), con tasas de discontinuación del medicamento por EAs del 18.8% y del 26. %, respectivamente; siendo los más frecuentes la somnolencia, cefaleas, náuseas, diplopía, coordinación anormal, vómitos, visión borrosa y fatiga.⁵⁵

Posterior a realizar búsqueda adicional de reportes asociados a la ESL, se identifican un total de 34 reportes asociados a resultados clínicos. De estos son seleccionados 4 para complementar la recomendación proporcionada para esta pregunta.

Para la elaboración del perfil de evidencia GRADE, se utiliza una RS publicada en el año 2021 que incluye 7 ECA y población de 2185 personas, incluyendo adultos y niños. Para el desenlace clínico reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia se obtiene un RR 1.71 (1.42, 2.05) a favor de la ESL en comparación con placebo (5 ECA, 1799 pacientes adultos, cualquier dosis), con reducción de la calidad de evidencia en un nivel, debido a la presencia de sesgo de desgaste en todos los estudios incluidos. La dosis de 1,200 mg/día es la que presenta mejores resultados RR 1.92 (1.56, 2.37). En cuanto al desenlace clínico libertad de eventos de epilepsia, se observa que es similar al utilizar dosis de 800 mg/día y 1,200 mg/día RR 1.71; (1.42, 2.05) y RR 1.71 (1.42, 2.05) respectivamente. Los hallazgos con respecto a los EAs identificados no varían, observándose estos principalmente a mayores dosis utilizadas del medicamento, estos resultados también confirmados en otro análisis agregado de datos en el que se evalúan los EAs de tipo neurológicos asociados a ESL, Lacosamida (LCM) y OXC, en el cual los EAs más frecuentemente desarrollados con dosis altas de ESL son ataxia, vértigo, diplopía y náusea y emesis.^{56 57}

Tres RS adicionales, concluyen sobre la superioridad de la ESL al compararlo contra placebo para el desenlace disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia OR 8.07 (1.19, 13.62) 1,200 mg/día, libertad de eventos de epilepsia OR 1.31 (0.50, 2.32) cualquier dosis y probabilidad de eficacia del 46.5% vs el 7.9% de placebo.^{27 51 13}

El grupo de expertos considera que la ESL es un medicamento que demuestra efectos favorables en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia y que dentro de los cuidados especiales a

tenerse en cuenta con su uso son los AEs asociados a hipersensibilidad y desarrollo o incremento de estados depresivos, con la posibilidad de presentación de ideas o intentos suicidas, por lo cual se sugiere un seguimiento continuo y rutinario de los pacientes que utilicen el medicamento.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 8.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Gabapentina como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se sugiere la utilización de Gabapentina como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Las concentraciones de Gabapentina (GBP) > 2 mcg/mL son consideradas como terapéuticas y no se sugiere monitorear la concentración plasmática del medicamento para optimizar la terapia.
- La biodisponibilidad absoluta del medicamento en su presentación de liberación inmediata se reduce en la medida se incrementan las dosis, siendo de solo un 35% al utilizar dosis de 1600 mg.
- La presentación de liberación prolongada puede verse afectada por las concentraciones de ácido gástrico, por lo cual para reducir la velocidad de absorción puede ingerirse simultáneamente con los alimentos.
- Se sugiere iniciar la terapia con 900 mg/día, divida en tres dosis.
- Las dosis efectivas observadas oscilan entre 900 mg/día y 1800 mg/día. No se recomienda la utilización de la dosis diaria en una sola ingesta, preferentemente debe dividirse en ingestas de dos a tres veces al día.
- Entre los eventos adversos observados con el uso de GBP se encuentran la ataxia, mareos, fatiga y somnolencia.
- Se sugiere dar un seguimiento continuo principalmente al inicio de la terapia con GBP, para identificar tempranamente el desarrollo o agravamiento de depresión, o el apareamiento de pensamientos o comportamientos suicidas.

- Se recomienda el inicio de la terapia con GBP con la menor dosis posible, ya que en esta etapa, dosis elevadas se han vinculado con la inducción de depresión respiratoria y sedación profunda, especialmente en pacientes adultos u otras personas con antecedentes de enfermedades pulmonares.
- Antes de iniciar la terapia con GBP y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE, la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias al medicamento y la verificación de antecedentes de depresión o desarrollo de pensamientos o intentos de suicidio.

DISCUSIÓN PREGUNTA 8.

La GBP es un análogo del GABA que posiblemente interactúa con las subunidades auxiliares de las neuronas corticales en los canales de calcio dependientes de voltaje. El medicamento tiene alta solubilidad lipídica por lo que presenta facilidad para cruzar las membranas celulares cerebrales con distribución rápida en sistema nervioso central. Su uso se ha visto asociado a prolongaciones del intervalo QT, pero se identifica que sucede mayoritariamente cuando se superan dosis de 6,000 mg/día.⁵⁸

La GPC tomada como documento base para las recomendaciones farmacológicas, no incluye entre los medicamentos analizados a la GBP como terapia complementaria en el manejo de pacientes con EFR, únicamente como monoterapia y bajo este objetivo de uso, no propone una recomendación específica por ausencia de nuevos estudios que confirmen su efectividad, informando únicamente sobre la GBP como posible terapia efectiva al ser implementada como monoterapia.¹⁶

A partir de búsqueda adicional de información asociada a la GBP se identifican un total de 531 estudios de investigación, seleccionándose para la elaboración de la recomendación cuatro RS.

Para la elaboración del perfil de evidencia GRADE se utiliza una RS publicada en el año 2021 y la cual incluye 6 ECA, n=1206, identificándose para el desenlace clínico disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia resultados a favor de la GBP en comparación con el placebo con superioridad del 89% RR 1.89 (1.40, 2.55), de manera global la diferencia no es tan amplia, 19.6% para GBP vs 10.8% para placebo, la calidad de evidencia es reducida un nivel, debido a la presencia de sesgo de desgaste entre los estudios incluidos para el análisis. Se observa eficacia superior para este mismo desenlace al optar por dosis de 1,800 gr/día de GBP 25.3% (19.3, 32.3), en comparación con placebo 97% y otras dosis del medicamento. El retiro del medicamento por causa de EAs es un 5% con GBP RR 1.05 (0.74, 1.49). Los EAs más comúnmente observados son ataxia, mareo, somnolencia, fatiga, náuseas y cefaleas.⁵⁹

A partir de los estudios adicionales identificados del primero se extrae que hay superioridad con respecto al placebo por parte de la GBP para que los pacientes presenten respuesta al tratamiento OR 1.04 (0.48, 1.60), no así eficacia sostenida en la disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia OR 0.28 (-1.27, 1.85).²⁷ El segundo estudio muestra OR de 1.93, (2.81, 3.90) para dosis diarias de GBP de 900 mg, 1,200 mg y 1,800 mg respectivamente.⁵¹ El tercer reporte presenta de igual manera superioridad de la GBP sobre el placebo, aunque con resultados imprecisos OR 1.30 (0.36,4.50) y en su comparación directa con otros medicamentos demuestra superioridad

únicamente contra LMT OR 0.93(0.18, 5.00).²⁹ El cuarto estudio a pesar de que tiene como uno de sus objetivos determinar el impacto de los AAE en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia no informa de manera individualizada los resultados obtenidos con cada medicamento, por lo cual sus resultados se definen como no relevantes para esta pregunta.⁶⁰

El grupo de expertos coincide que la evidencia existente sobre los beneficios en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia con el uso de GBP son comparables con los observados en la práctica clínica de rutina, en este sentido se propone como principal sugerencia para posibles prescriptores que se garantice un uso adecuado de las dosis del medicamento, ya que no es infrecuente observar complicaciones importantes asociadas a AEs por utilización de dosis superiores a las recomendadas.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 9.

¿En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicado el uso de Lacosamida como terapia complementaria para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente, se recomienda la utilización de Lacosamida como terapia farmacológica para inducir la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕⊕

ALTA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Fuerte a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Dosis entre 100 mg/día a 400 mg/día, muestran efectos favorables en la reducción de eventos de epilepsia.
- Los efectos asociados a la reducción de eventos de epilepsia son superiores en más del 15%, en comparación con el placebo.
- El retiro del medicamento por cualquier causa se observa principalmente al utilizar dosis de 600 mg/día.
- Se sugiere el inicio de la terapia con 100 mg/día, divididos en dos dosis de 50 mg/día y en caso de ser necesario, incrementos progresivos semanales de 100 mg/día. Las dosis de carga de 200 mg pueden utilizarse, siempre bajo supervisión médica, especialmente cuando se elige la presentación IV.

- Los eventos adversos asociados con el uso de Lacosamida (LCM) son dependientes de la dosis, identificándose coordinación anormal, alteraciones en la visión, ataxia, mareos, cefaleas, fatiga, náusea, infecciones respiratorias agudas, vértigo, somnolencia y emesis.
- El uso de LCM puede causar eventos de euforia y por lo tanto en algunos pacientes ocasionar dependencia psicológica.
- La dosis recomendada de mantenimiento es 150 a 200 mg, dos veces al día.
- Debido a la actividad de la LCM sobre los canales de sodio dependientes de voltaje, se recomienda que en pacientes con enfermedad cardiovascular severa, problemas de conducción y bradicardia, tomar un electrocardiograma antes del inicio de la terapia y una vez alcanzada la dosis de mantenimiento.
- Antes de iniciar la terapia con LCM y en el monitoreo de sus efectos una vez iniciado su uso, se recomienda: verificar las posibles interacciones que pudieran presentarse al utilizar el medicamento de manera concomitante con otros AAE, la posibilidad de desarrollo de intolerancia o alergias al medicamento y la verificación de antecedentes de depresión o desarrollo de pensamientos o intentos de suicidio.

DISCUSIÓN PREGUNTA 9.

La LCM ejerce su mecanismo de acción por la inactivación de los canales de calcio dependientes de voltaje con la subsecuente estabilización de las membranas celulares e inhibición de la respuesta repetitiva de activación neuronal. Puede ser administrada por vía oral, medio que alcanza concentración plasmática máxima en un periodo de 1 a 4 horas y por vía endovenosa, por medio de la cual se obtiene concentración plasmática máxima en 30 a 60 minutos, este último también el tiempo mínimo sugerido para administrar el medicamento por esta vía. El medicamento ha sido asociado al desarrollo de hipersensibilidad multiorgánica, por lo cual los usuarios deben ser instruidos para monitorear e informar rápidamente a su proveedor de servicios de salud en caso de desarrollar urticaria o lesiones pruriginosas y fiebre.⁶¹

La GPC de referencia concluye que la LCM es probablemente efectiva en el tratamiento de pacientes con EFR de tipo focal, además reconoce que las dosis utilizadas en los estudios clínicos identificados para proponer esta recomendación muestran un efecto posiblemente superior al esperado, ya que se utilizan dosis mayores a las recomendadas. En total, esta GPC utiliza tres estudios para elaborar su recomendación clínica. El primero un ECA multicéntrico publicado en el año 2009, que incluye pacientes con diagnóstico de epilepsia de inicio parcial con o sin generalización y tres brazos de intervención (placebo LCM 200 mg/día y 400 mg/día), n=85. Los resultados en el análisis por intención de tratamiento concluyen que tanto la dosis de 200 mg/día y 400 mg/día son superiores al placebo en la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia (35.3%, 36.4% y 20.5%, respectivamente), los resultados en el análisis por protocolo siempre son favorables a la intervención, placebo (25,4%), 200 mg/día (35.3%) y 400 mg/día (44.9%). Los EAs más frecuentemente identificados son mareos, náuseas y emesis principalmente con la utilización de las dosis más altas.⁶² El Segundo estudio clínico evalúa la eficacia y seguridad de la LCM y la compara con placebo, dosis de 400 mg/día y 600 400 mg/día, n=405. El porcentaje medio de

reducción de frecuencia de eventos de epilepsia por intención a tratar es de 20.08% con placebo, 37.3% con la dosis de dosis de 400 mg/día y 37.8 % dosis de 600 mg/día; se reportan los mismos EAs como los más frecuentemente observados con asociación dosis respuesta. ⁶³ El tercer reporte clínico incluye 418 pacientes y compara el placebo contra tres dosis de LCM 200, 400 y 600 mg/día, obteniendo reducciones en la frecuencia de eventos del 22%, 33%, 41% y 38%, respectivamente; además entre los EAs también se identifican de manera adicional a los mencionados previamente la ataxia, fatiga, visión anormal, diplopía y nistagmo. ⁶⁴

De la búsqueda adicional de información asociada a la efectividad de este medicamento, se identifican un total de 375 documentos, de estos se seleccionan un total de 1.

En la elaboración del perfil de evidencia GRADE, se utiliza una RS del año 2021, con 5 ECA y 2199 participantes. El desenlace clínico reducción de frecuencia de eventos de epilepsia, demuestra superioridad al utilizar LCM en comparación con placebo (40.8% vs 22.6%) RR 1.79 (1.55, 2.08), calidad de evidencia alta. En esta RS se incluyen los estudios utilizados en la GPC de referencia y no se identifican sesgos u otras limitaciones para este desenlace clínico que pudieran poner en riesgo las conclusiones de los estudios. Para el desenlace clínico libertad de eventos de epilepsia con cualquier dosis, se observan efectos a favor, pero con porcentajes de efectividad relativamente bajos 4.5% LCM vs 2.5% placebo RR 2.27 (1.35, 3.83). Los EAs identificados son similares a los descritos previamente, identificándose los mareos como el principalmente desarrollado. ⁶⁵

El grupo de expertos concluye que la terapia con LCM puede ser efectiva como terapia complementaria para el tratamiento de pacientes con EFR y de igual manera reconoce que el perfil de seguridad del medicamento, especialmente al inicio de la terapia requiere cuidado y de ser posible monitoreo continuo del paciente, especialmente entre aquellos que tienen patologías cardíacas de base. Se sugiere en los casos de necesidad de incremento de dosis, que estos se hagan de manera escalonada en intervalos semanales, así mismo que en las situaciones en que por el desarrollo de EAs sea necesario retiro del medicamento, la suspensión de este debe hacerse también de manera gradual, caso contrario se incrementa el riesgo de eventos de epilepsia y posibles complicaciones asociadas a estas.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 10.

En pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente está indicada la cirugía en comparación al tratamiento médico para lograr libertad de los eventos de epilepsia?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, se sugiere realizar intervención quirúrgica para lograr libertad de los eventos de epilepsia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- En la actualidad, se conoce que la cirugía en los casos de epilepsia farmacorresistente puede ser efectiva y aunque la evidencia agrupada disponible es de baja calidad se reconoce por medio de análisis de resultados de estudios individuales los beneficios de implementarla principalmente en etapas tempranas posterior al diagnóstico. Aunque la validez externa de estos estudios puede ser baja, especialmente porque los protocolos o manejos planificados son específicos para el centro de epilepsia donde se desarrollan los procedimientos quirúrgicos.
- La cirugía para el tratamiento de epilepsia influye principalmente en mejorar la calidad de vida, lograr la libertad de eventos de epilepsia y reducir mortalidad prematura.
- En los casos que se estime conveniente realizar una cirugía, es necesario: clasificar el tipo de epilepsia, localizar la zona epileptogénica y confirmar la seguridad del procedimiento, en cuanto al riesgo de los posibles daños cognitivos y de lenguaje que pudieran afectar al paciente posterior al procedimiento.
- Adicionalmente, durante la etapa evaluación de factibilidad para realizar la cirugía, deberá tomarse en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, edad del paciente, otras patologías concomitantes, evolución actual y proyectada del paciente, efectividad observada de los tratamientos farmacológicos en uso y pronóstico del paciente asociado a la causa de los eventos de epilepsia, así como los posibles efectos nocivos que pudieran desarrollarse a causa de la cirugía.

DISCUSIÓN PREGUNTA 10.

Para la elaboración de la recomendación asociada a esta pregunta se identifican un total de 1194 reportes clínicos asociados a la cirugía de epilepsia, de estos se seleccionan 3 RS para generar la recomendación clínica.

El perfil de evidencia GRADE se desarrolla a partir de una RS publicada en el año 2017 que compara de manera directa los componentes de la pregunta propuesta, esta incluye un total de 20 reportes, 18 a partir de repositorios digitales de estudios de investigación y 2 a partir de otras fuentes, n=1,800. La calidad de evidencia del análisis sumatorio incluido en la RS se establece como muy baja, siendo principalmente afectada por las características observacionales de los estudios incluidos para cada desenlace clínico, la presencia de inconsistencia, imprecisión y sospecha de sesgos los cuales no son informados por los autores. A partir de 19 estudios para el desenlace clínico proporción de pacientes libres de eventos de epilepsia en seguimientos con rango de 6 meses a 17 años posterior a la intervención quirúrgica, se estima una superioridad de aproximadamente el 40% a favor de la cirugía RR 3.72 (2.75, 5.03). Similares resultados de superioridad se observan para el desenlace clínico proporción de pacientes que logran suspender el uso de AAE, observándose que un 18.3% de los pacientes que reciben cirugía logran este efecto, contra el 3.5% de los que optan por continuar con terapia farmacológica RR 4.56 (2.27, 9.15), finalmente en el análisis de mejoras en calidad de vida, hay una diferencia de medias también superior al realizar intervención quirúrgica, SMD 0.61 SD más (0.23 más a 0.98 más). Otro de los aspectos relevantes incluidos en la RS son los mayores efectos en disminuir la frecuencia de

eventos de epilepsia cuando la cirugía se realiza en niños en comparación con adultos, aunque este resultado se informa como no concluyente, se propone como hipótesis para el desarrollo de investigación específica dirigida a comparar las poblaciones. Además, se identifica que en lo relacionado a las mejoras en la calidad de vida, la cirugía favorece mejoras o prevención de mayor daño cognitivo, función psicosocial y mortalidad. ⁶⁶

La segunda RS tomada en cuenta para esta pregunta incluye un total de 182 estudios y muestra de 16,855 pacientes, la mayoría de estos participantes en estudios con objetivo de determinar la técnica quirúrgica más efectiva y segura. La RS incluye solo un análisis relacionado a las comparaciones incluidas en esta pregunta, midiendo el desenlace clínico proporción de libertad de eventos de epilepsia un año después de la cirugía a partir de un solo estudio, n=80 pacientes, determinándose superioridad de la cirugía con RR 7.67 (5.5,23.51). Otros datos de relevancia posterior a la cirugía, son que de 16,756 pacientes que recibieron cirugía, el 64% (rangos 13.5% a 92.5%) obtuvieron un desenlace bueno, aunque el registro de complicaciones o eventos adversos en la mayoría de los estudios es definido como muy pobre. Se concluye que los factores pronóstico que podrían estar asociados a resultados favorables son: resonancia magnética preoperatoria anormal, no uso de monitorización intracraneal, resección quirúrgica completa, presencia de esclerosis temporal mesial, concordancia de la resonancia magnética preoperatoria y la electroencefalografía, antecedentes de convulsiones febriles, ausencia de displasia cortical focal/malformación del desarrollo cortical, presencia de tumor, resección del lado derecho y presencia de picos interictales unilaterales. ⁶⁷

La tercera RS seleccionada tiene por objetivo identificar las complicaciones asociadas a la cirugía de epilepsia, toma en cuenta un total de 18 estudios clínicos con diseño retrospectivo y muestra de 6735 pacientes. Para el desenlace clínico prevalencia de complicaciones se identifica que estas se presentan en un promedio del 5% de los casos, la calidad de evidencia es baja al identificarse inconsistencia entre los estudios y posibles sesgos no descritos a totalidad por los autores de la RS, así también se identifica que hasta un 73% de los pacientes que acceden a tratamiento quirúrgico pueden lograr la libertad de eventos de epilepsia. La prevalencia de complicaciones observadas por la cirugía epilepsia temporal es del 7.9% y 8.2% para casos extratemporales. El estudio informa sobre la identificación de complicaciones neurológicas sin dar detalles específicos del tipo de complicaciones. ⁶⁸

El grupo de expertos concluye en que la utilidad de la cirugía de epilepsia en el control de casos refractarios a terapia farmacológica no se encuentra en duda en la actualidad, pero para resguardar la seguridad de los pacientes y tener un pronóstico probablemente favorable posterior a la intervención, es determinante la identificación exacta de la zona epileptogénica y la técnica utilizada para la identificación de esta última. De igual manera se coincide en que en la etapa prequirúrgica, se debe tener un involucramiento completo de equipos médicos multidisciplinarios, que favorezcan la correcta identificación de los posibles riesgos a los que se expone el paciente, así como la preparación del cuidado y soporte que el paciente deberá recibir durante el periodo de recuperación.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 11.

¿Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia está recomendada la realización de cirugía temprana o tardía?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, se sugiere realizar intervención quirúrgica temprana.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕⊕○

MODERADA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- La intervención quirúrgica entre pacientes con epilepsia refractaria a fármacos demuestra ser efectiva para obtener resultados asociados a la libertad de eventos de epilepsia, aun cuando es realizada 20 años posterior al diagnóstico.
- Debido al posible deterioro cognitivo y el desarrollo de otras complicaciones entre pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, se recomienda referir rápidamente a los pacientes a centros de epilepsia o especialista en epileptología, para que este último en coordinación con el equipo de cirugía de epilepsia disponible, pueda realizar los estudios prequirúrgicos necesarios y determinar así la factibilidad de realizar una intervención quirúrgica de manera temprana.

PREGUNTA 11. DISCUSIÓN

Para la elaboración de esta recomendación clínica se realiza una búsqueda sistematizada de estudios, de la cual se obtienen de manera preliminar un total de 289 resultados, de estos, cumplen los criterios de inclusión y exclusión cuatro documentos.

Para la elaboración del perfil de evidencia GRADE se selecciona un RS, que incluye 12 estudios con diseño observacional y 2,561 pacientes. Las comparaciones realizadas son de acuerdo al tiempo en que se realiza la cirugía de epilepsia, posterior al establecimiento del diagnóstico, obteniéndose los siguientes resultados para el desenlace clínico libertad de eventos de epilepsia: cirugía antes de los 2 años (90.8%) vs después de 2 años (73.1%) RR 1.20 (1.05, 1.31); cirugía antes de los 5 años del diagnóstico (88.6%) vs 5 años después del diagnóstico (68.9%) RR 1.24 (1.08, 1.42); cirugía antes de los 10 años (75.2%) vs después de 10 años (60.8%) RR 1.25 (1.09, 1.43); cirugía antes de 20 años (76.5%) y después de 20 años (54.3%) RR 1.33 (1.08 a 1.65). La calidad de evidencia para todos los desenlaces se clasifica como baja, degradada principalmente por la presencia de sesgos e inconsistencia. Los resultados favorecen la implementación de la cirugía temprana, preferentemente cuando es realizada en periodos inferiores a 5 años después del diagnóstico.⁶⁹

Dos RS desarrolladas por el mismo autor, identifican los factores pronóstico asociados a libertad de eventos de epilepsia a largo plazo posterior a la cirugía de epilepsia en el lóbulo frontal para poblaciones de cualquier edad, no encontrando relación pronóstica en el tiempo entre el

diagnóstico y la realización de la intervención quirúrgica para alcanzar el evento de interés, aunque informa de resultados a favor en el 45.1% de los paciente tratados, a partir de una muestra de 1199 paciente y 21 reportes de investigación.⁷⁰ A pesar de que esta GPC no va dirigida a la población pediátrica, es importante informar que en los casos de cirugía extratemporal en esta población, si se identifica como factor pronóstico para alcanzar la libertad de eventos de epilepsia cuando la intervención se realiza en una duración menor a 7 años después del inicio de los eventos, OR 1.52, (1.07–2.14), la calidad de la evidencia para estos resultados es baja, por la presencia de sesgos de reporte y las características observacionales de la mayoría de los estudios incluidos en el análisis.⁷¹

Los resultados mencionados, no son considerados como factores pronósticos favorables en otra RS publicada en el año 2019, considerándose al menos para ese momento, que lo más recomendable era la instauración de protocolos al interior de centros de epilepsia que permitieran la mejor evaluación del paciente y por tanto los posibles factores que pudieran influir en resultados favorables. Esta RS incluye 131 pacientes, no informa el número de estudios tomados en cuenta ni su proceso de selección, además se enfoca específicamente en población mayor de 18 años.⁷²

El grupo de expertos reconoce que en la actualidad se identifican beneficios superiores con las intervenciones quirúrgicas tempranas en comparación con las tardías, sugiriendo que estas deberían realizarse preferente en periodos en que no se superen los 10 años desde el inicio de los eventos de epilepsia y aunque los resultados analizados informan el mantenimiento de beneficios inclusive cuando las cirugías se realizan 20 años después del diagnóstico, es posible que para esta etapa los daños cognitivos u otras complicaciones presentes, pudieran condicionar de tal manera que la intervención agregue más riesgos que beneficios. Se recomienda que este tipo de intervenciones deberían hacerse en centros de epilepsia o centros de atención en salud avanzados que cuenten con equipos multidisciplinarios, tecnología y profesionales que proporcionen el seguimiento y el soporte requerido para cada paciente de acuerdo con las necesidades individuales.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 12.

¿Cuáles son las rutas y principios exploratorios recomendados para los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia?

RECOMENDACIÓN

Entre los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se sugiere considerar entre los principios exploratorios el video electroencefalograma de superficie / telemetría electroencefalografía, resonancia magnética estructural, evaluación neuropsicológica y resonancia magnética funcional.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condiciona a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- Actualmente, no se identifican protocolos estandarizados o unificados de aplicación global, asociados a los principios exploratorios que deben cumplirse en la evaluación preoperatoria de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.
- Se recomienda que este tipo de evaluaciones sean realizados en centros de epilepsia, donde se disponga de las condiciones para adaptar los principios de exploración de acuerdo con las condiciones individuales de cada paciente o las características epidemiológicas de la población cubierta.
- Se recomienda de acuerdo con las condiciones socioeconómicas del centro de epilepsia, implementar medidas costo-efectivas que pueden servir como opciones de apoyo en el cuidado de los pacientes antes y después de la cirugía, como pueden ser las evaluaciones neuropsiquiátricas, evaluación del cuidado y soporte social del paciente, análisis de las expectativas del paciente, evaluaciones ocupacionales. Además, de garantizar servicios de salud con soporte multidisciplinario.

PREGUNTA 12. DISCUSIÓN

Para la presente pregunta se hace búsqueda en múltiples repositorios electrónicos y otras fuentes de evidencia, identificándose una sola RS reciente y de manera específica a la pregunta propuesta, la cual contempla el análisis de diferentes protocolos de aplicación de principios exploratorios a partir de 14 estudios todos con componente cualitativo. El documento identificado posterior a ser evaluado utilizando la metodología CERQual desarrollada por el grupo de trabajo GRADE, ⁷³ se considera que está limitado moderadamente por: contener inconsistencias metodológicas importantes como son la falta de análisis de sesgo de los estudios incluidos, la ausencia de descripción de la muestra total de pacientes, la no mención de resultados incompletos en el análisis individual de cada estudio, la no identificación de factores confusores, así como la no consideración de baja validez externa en algunos de los protocolos exploratorios analizados. En cuanto a la relevancia, coherencia e idoneidad de la información o datos utilizados se considera que son pertinentes para el objetivo propuesto en la RS. ⁷⁴

Se concluye que en todos los centros de atención fue requerida la resonancia magnética estructural. Todos los reportes incluidos, excepto dos, requerían la realización de una evaluación neuropsicológica. En seis reportes se identificó el requerimiento de una evaluación neuropsiquiátrica. Dos protocolos de intervención consideran la evaluación de la red de apoyo del paciente. Otros tres protocolos toman en cuenta la discusión de las expectativas de la cirugía con los pacientes, de estos uno también propone realizar una evaluación ocupacional y tomar todas las decisiones sobre la cirugía en una conferencia de gestión multidisciplinar. La resonancia magnética funcional y la prueba de Wada son evaluaciones obligatorias en siete de los protocolos exploratorios evaluados.

La tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa spect son consideradas como opciones y utilizadas para situaciones especiales que ameriten procedimientos adicionales en todos los protocolos de intervención identificados, excepto en tres en los que se requiere su utilización en todos los casos. La magnetoencefalografía y el electroencefalograma intracraneal

sólo se mencionan como herramientas auxiliares. La espectroscopia por resonancia magnética era requerida en dos centros de atención.

En cuanto a la indicación real para seleccionar a los pacientes para iniciar la vía de investigación, siete de los artículos utilizaron una variación de la definición de epilepsia refractaria propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia, mientras que solo uno incorpora la historia social del paciente.

Para esta pregunta no se presenta estrategia de búsqueda y debido a las características únicamente cualitativas del estudio no se proporciona tabla de evidencia GRADE.

El grupo de expertos considera que las observaciones aportadas por el documento analizado para esta pregunta son coherentes con respecto a lo que sucede en múltiples centros de epilepsia a nivel mundial, en los cuales de acuerdo con las características epidemiológicas de la población servida, disponibilidad de recursos financieros y condiciones sociales disponibles en el cuidado de los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, así con los protocolos exploratorios definidos. Se coincide en que hay una brecha en investigación para estandarizar este tipo de intervenciones, por

lo cual se recomienda el desarrollo de estudios clínicos prospectivos que permitan delimitar la intervención más efectiva para hacer el uso más eficiente de los recursos disponibles. Se recomienda como mínimo mantener dentro del grupo de pruebas exploratorias el video electroencefalograma de superficie / telemetría electroencefalografía, resonancia magnética estructural, evaluación neuropsicológica y como intervención auxiliar o complementaria la resonancia magnética funcional.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 13.

Cuál es la seguridad y eficacia de la estereoelectroencefalografía para la definición de la zona epileptogénica en pacientes considerados para cirugía de epilepsia?

RECOMENDACIÓN

Entre los pacientes candidatos a cirugía de epilepsia se sugiere considerar el uso de estereoelectroencefalografía en situaciones en que los principios y rutas exploratorias disponibles y de uso rutinario no logren proporcionar toda la información requerida para identificar la zona epileptogénica.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- La eficacia de la estereoelectroencefalografía es alta aunque esta información depende de fuentes de evidencia agrupadas de baja calidad, edificándose que más del 90% de los pacientes en quienes fue aplicada, recibieron cirugía de epilepsia.

- En cuanto a la seguridad, las complicaciones de tipo hemorrágico son las más frecuentes, seguidas de infecciones superficiales y abscesos cerebrales, daños neurológicos permanentes y complicaciones neurológicas transitorias.
- Se debe tomar en cuenta el método o técnica para la inserción de los electrodos, ya que no es infrecuente lograr ángulos de deflexión al pasar el cráneo, que al final no permiten la localización real de la zona epileptogénica. Entre las opciones disponibles de inserción con marco, sin marco y utilizando trayectoria guiada por medios robóticos, es esta última la que actualmente sugiere un perfil de precisión y seguridad superior, aunque se carece de estudios clínicos de alta calidad que confirmen la necesidad completa de su utilización.
- La estereoelectroencefalografía en comparación con el uso de rejillas subdurales demuestra ser superior al tomar en cuenta el desenlace clínico libertad de eventos de epilepsia posterior a la intervención quirúrgica.

PREGUNTA 13. DISCUSIÓN

De una búsqueda inicial para determinar la recomendación clínica de esta pregunta, se identifican 114 reportes de investigación, entre estos se obtiene una RS más estudio económico en salud que cumple los criterios de inclusión y exclusión propuestos para esta GPC. El documento seleccionado contiene 33 estudios y 2959 pacientes, teniendo por objetivo evaluar la seguridad, efectividad y costoefectividad de la estereoelectroencefalografía (SEEG) en la definición de la zona epileptogénica. La RS tanto para el desenlace clínico definición de la zona epileptogénica, así como los resultados posteriores a la cirugía presenta evidencia de baja calidad, debido a la presencia de sesgos varios moderados en la mayoría de los estudios incluidos e imprecisión de moderada a severa. Se concluye que la zona epileptogénica se identifica en el 92% (0.86, 0.96) de los pacientes en quienes se utiliza SEEG y de estos en sus seguimientos posteriores se identifica que un 33% (0.27, 0.42) se mantienen libres de eventos de epilepsia. En cuanto a la seguridad se observa una prevalencia de complicaciones del 1.3% y de estas las más frecuentes son de tipo hemorrágicas, seguida de infecciones y desarrollo de déficits neurológicos transitorios. Se observa que de la muestra total de pacientes, 6 fallecen, todos habiendo sido incluidos en los grupos que recibieron SEEG.

El grupo de expertos coincide en las ventajas que aporta la SEEG, especialmente facilitando el acceso a estructuras corticales profundas que usualmente no pueden ser alcanzadas por medio de electrodos subdurales, permitiendo además la delimitación de estructuras y su correlación anatómica con el posible origen de la propagación de la epilepsia. Debido a que no es una tecnología completamente disponible en muchos centros de atención, se concluye considerar el uso de SEEG en situaciones en que los principios y rutas exploratorias disponibles no logren proporcionar toda la información requerida para identificar la zona epileptogénica.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

PREGUNTA Y RECOMENDACIÓN NUMERO 14.

¿Cuáles son las intervenciones más efectivas para la prevención de muerte súbita e inesperada (SUDEP) en pacientes con diagnóstico de epilepsia?

RECOMENDACIÓN

Entre pacientes con diagnóstico de epilepsia se sugiere la implementación de intervenciones varias y que garanticen la seguridad del paciente para la prevención de SUDEP.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕○○○

MUY BAJA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Condicional a favor

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA

- La evidencia existente para intervenciones específicas es limitada.
- No se identifican diferencias en la prevención de SUDEP entre la aplicación o no de intervenciones como supervisión nocturna continua, almohadas de seguridad, programas educacionales y similares.
- Deben tenerse en cuenta en las actividades de prevención de SUDEP la referencia temprana para evaluación prequirúrgica, incrementar o mejorar las medidas para detectar distrés cardiorespiratorio (uso de monitores fijos o dispositivos portátiles de monitoreo), prevenir la obstrucción de la vía aérea, reducir la hipoventilación central por medio de estimulación física y la utilización de inhibidores de la recaptación de serotonina para la regulación del mecanismo de respiración, reducción de adenosina y depresión.

PREGUNTA 14. DISCUSIÓN

De acuerdo con la ILAE, se define SUDEP como la muerte inesperada de una persona con epilepsia con o sin evidencia de haber sufrido un evento de epilepsia antes del fallecimiento y en la cual no se identifica otra enfermedad, lesión o ahogamiento. Se estima que ocurre en 1 de cada 1,000 pacientes con diagnóstico de epilepsia, incrementándose el riesgo en personas con síndromes convulsivos (epilepsia tónica clónica ya sea con inicio focal o generalizado) medicamente no bien controlados y de manifestación frecuente.^{75 76}

Para esta pregunta se identifican un total de 73 reportes clínicos publicados, de estos se seleccionan dos para proporcionar la recomendación clínica. El primero es una RS que incluye 4 estudios de tipo cualitativo. Este reporte es utilizado para la generación de la recomendación clínica principalmente, además debido a diseño de los estudios de investigación incluidos en la RS no se desarrolla el perfil de evidencia GRADE, pero se toman en cuenta los resultados obtenidos y provistos en la RS de referencia utilizando esta misma metodología para la evaluación de la calidad de los resultados.

Las intervenciones incluidas son:

- Implementación de supervisión nocturna comparada a no proporcionar supervisión nocturna. Calidad de evidencia muy baja OR 0.40 (0.20,0.80), definiéndose que no hay cambios con la implementación de medidas de supervisión nocturna. (Grado 1: sin dispositivo acústico o de escucha central y durmiendo solo, y controles físicos con un intervalo de más de 15 minutos).
- Introducción de supervisión nocturna adicional, calidad de evidencia muy baja OR 0.76 (0.40, 1.46). No hay diferencia significativa al implementar medidas adicionales de supervisión nocturna. (Grado 2: dispositivo acústico o de escucha central, tener un compañero de habitación, tener un control físico al menos cada 15 minutos y Grado 3: dispositivo central acústico o de escucha y dormitorio; dispositivo central acústico o de escucha y dispositivo adicional (por ejemplo, sensor de movimiento de la cama/vídeo de control); dispositivo central acústico o de escucha y tener un control físico al menos cada 15 minutos).
- Intervenciones para disminuir los valores medios de depresión y ansiedad. Muy baja calidad de evidencia, no se identifican cambios significativos en seguimientos por 6 meses.
- Cambios clínicamente importantes en la calidad de vida. Muy baja calidad de evidencia, no se identifican cambios significativos en seguimientos por 6 meses.⁷⁷

La segunda RS, incluye un total de 112 ECA publicados y que informan sobre el uso de AAE como terapia complementaria comparado contra placebo y que además informa sobre las muertes sucedidas durante el desarrollo del estudio y sus causas. Se identifican un total de 33 muertes, 18 definidas como o probable SUDEP y 2 como posible SUDEP. Se concluye que todas las causas de muerte son significativamente menos frecuentes entre pacientes utilizando de manera adecuada y consistente los AAE en comparación al grupo recibiendo placebo, SUDEP probable OR 0.17 (0.05,0.57), SUDEP y todas las causas de muerte. Por lo anterior, se concluye que la prevención de SUDEP puede estar relacionada al uso adecuado de los AAE.⁷⁸

De acuerdo con expertos en el campo de la EFR y prevención de mortalidad entre estos pacientes, se sugieren las siguientes intervenciones para la prevención de SUDEP:

- Reducir la aparición de eventos tónico-clónicos mediante la derivación oportuna para la evaluación prequirúrgica en personas con epilepsia lesional y el asesoramiento sobre medidas de estilo de vida (por ejemplo, el tratamiento óptimo con fármacos antiepilépticos)
- Mejora de las capacidades para detectar el riesgo cardiorrespiratorio.
- Prevención de la obstrucción de las vías respiratorias mediante especialmente en periodos nocturnos
- Prevención de hipoventilación central mediante la estimulación física y la potenciación de los mecanismos serotoninérgicos de regulación respiratoria mediante el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

- Reducción de la depresión cerebral y del tronco encefálico inducida por la adenosina y los opioides endógenos.⁷⁷

El grupo de expertos después de analizar la evidencia disponible concluye que la prevención de la mortalidad entre pacientes con diagnóstico de EFR debería profundizarse y establecerse como una prioridad dentro de los sistemas de salud, ya que posiblemente este desenlace clínico se vea influenciado por la calidad de los servicios recibidos, principalmente cuando hay un retraso del diagnóstico de las causas que ocasionan los eventos de epilepsia, no instauración adecuada o en el tiempo oportuno de las terapias farmacológicas existentes, retraso en la evaluación para determinar la factibilidad de realizar una intervención quirúrgica y cuando no se cuenta con los mecanismos de soporte profesional y social que permitan dar un seguimiento apropiado y continuo a los pacientes. Por lo anterior, se propone el desarrollo de investigaciones que permitan identificar de manera más precisa los posibles riesgos asociados al SUDEP y su prevención, así como ampliar en actualizaciones futuras de este documento posibles intervenciones que ayuden a prevenir la mortalidad entre los pacientes con diagnóstico de EFR.

Las estrategias de búsqueda y tablas de evidencia GRADE para esta pregunta, pueden consultarse en la sección anexos, localizados al final de este documento.

15. BIBLIORAFÍA

- 1 Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accessed 1 Jul2021).
- 2 Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; **54**: 185–191.
- 3 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; **55**: 475–482.
- 4 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia* 2009; **51**: 1069–1077.
- 5 Anyanwu C, Motamedi G. Diagnosis and Surgical Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Brain Sciences* 2018; **8**: 49.
- 6 Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; **98**: e16402.
- 7 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia* 2009; **51**: 1069–1077.
- 8 MANUAL DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EPILEPSIA: RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS DE LA SEN 2019 – Web del Grupo de Estudio de la Epilepsia. <http://epilepsia.sen.es/?p=3079> (accessed 8 Sep2021).
- 9 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front Neurol* 2017; **8**: 301.
- 10 Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J Epilepsy Res* 2015; **5**: 1–8.
- 11 Drug-Resistant Epilepsy. Epilepsy Foundation. <https://www.epilepsy.com/learn/drug-resistant-epilepsy> (accessed 3 Sep2021).
- 12 Ghosh S, Sinha JK, Khan T, Devaraju KS, Singh P, Vaibhav K *et al.* Pharmacological and Therapeutic Approaches in the Treatment of Epilepsy. *Biomedicines* 2021; **9**: 470.
- 13 Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M *et al.* Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol* 2018; **265**: 1–11.
- 14 Peter G, American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia*. OPS (Organización Panamericana de la Salud): Estados Unidos, 1986.

- 15 Tugwell P, Knottnerus JA. Adolopment – a new term added to the Clinical Epidemiology Lexicon. *Journal of Clinical Epidemiology* 2017; **81**: 1–2.
- 16 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: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018; **91**: 82–90.
- 17 COMET Initiative | Home. <https://www.comet-initiative.org/> (accessed 16 Sep2021).
- 18 GRADE handbook. <https://gdt.gradepr.org/app/handbook/handbook.html> (accessed 16 Sep2021).
- 19 Lamotrigine - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-340?scrollTo=%23Administration (accessed 8 Oct2021).
- 20 Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; **65**: 1737–1743.
- 21 French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL *et al.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy [RETIRED]: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; **62**: 1261–1273.
- 22 French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; **52**: 1540–1540.
- 23 Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant generalised tonic-clonic seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. doi:10.1002/14651858.CD007783.pub3.
- 24 Panebianco M, Bresnahan R, Ramaratnam S, Marson AG. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. doi:10.1002/14651858.CD001909.pub3.
- 25 Levetiracetam - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2491 (accessed 3 Nov2021).
- 26 Mbizvo GK, Chandrasekar B, Nevitt SJ, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; **2020**. doi:10.1002/14651858.CD001901.pub3.
- 27 Hu TY, Wang H-Q, Zhang WP, Tian RF, Lei GS, Deng YC *et al.* Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research* 2020; **167**: 106433.

- 28 Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *NDT* 2019; **Volume 15**: 905–917.
- 29 Zhuo C, Jiang R, Li G, Shao M, Chen C, Chen G *et al.* Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017; **7**: 2535.
- 30 Oxcarbazepine - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-771 (accessed 18 Nov2021).
- 31 French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK, PROSPER Investigators Study Group. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR™) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand* 2014; **129**: 143–153.
- 32 Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AG. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. doi:10.1002/14651858.CD012433.pub2.
- 33 Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 2013; **22**: 528–536.
- 34 Clobazam - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3742 (accessed 22 Nov2021).
- 35 Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P *et al.* Clobazam in Therapy-Resistant Patients with Partial Epilepsy: A Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study. *Epilepsia* 1987; **28**: 495–506.
- 36 Schmidt D. Clobazam for Refractory Focal Epilepsy: A Controlled Trial. *Arch Neurol* 1986; **43**: 824.
- 37 Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR, Richens A, Jawad SS. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *BMJ* 1983; **286**: 1246–1247.
- 38 Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Williamson J, Michael BD, Marson AG. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; **2019**. doi:10.1002/14651858.CD004154.pub5.
- 39 Topiramate - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-821 (accessed 23 Nov2021).
- 40 Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B *et al.* Once-daily USL 255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: Randomized phase III study. *Epilepsia* 2014; **55**: 1077–1087.

- 41 Bresnahan R, Hounsome J, Jette N, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; **2019**. doi:10.1002/14651858.CD001417.pub4.
- 42 Hemery C, Ryvlin P, Rheims S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia* 2014; **55**: 1789–1799.
- 43 Zhang Y, Vanmeert M, Siekierska A, Ny A, John J, Callewaert G *et al*. Inhibition of glutamate decarboxylase (GAD) by ethyl ketopentenoate (EKP) induces treatment-resistant epileptic seizures in zebrafish. *Sci Rep* 2017; **7**: 7195.
- 44 Pregabalin - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2757?scrollTo=%23refInSitu30744 (accessed 3 Dec2021).
- 45 French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; **60**: 1631–1637.
- 46 Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA *et al*. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia* 2004; **45**: 20–27.
- 47 Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA *et al*. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; **64**: 475–480.
- 48 Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia* 2005; **46**: 1926–1936.
- 49 French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V *et al*. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; **55**: 1220–1228.
- 50 Panebianco M, Bresnahan R, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. doi:10.1002/14651858.CD005612.pub4.
- 51 Slater J, Chung S, Huynh L, Duh MS, Gorin B, McMicken C *et al*. Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: Meta-analysis of pivotal trials. *Epilepsy Research* 2018; **143**: 120–129.
- 52 Eslicarbazepine - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3830 (accessed 5 Dec2021).
- 53 Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, on behalf of the BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009; **50**: 454–463.

- 54 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P, on behalf of the BIA-2093-303 Investigators Study Group. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009; **120**: 281–287.
- 55 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Research* 2010; **89**: 278–285.
- 56 Chang X-C, Yuan H, Wang Y, Xu H-Q, Hong W-K, Zheng R-Y. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; **2021**. doi:10.1002/14651858.CD008907.pub4.
- 57 Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 2013; **22**: 528–536.
- 58 Gabapentin - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-271 (accessed 6 Dec2021).
- 59 Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; **2021**. doi:10.1002/14651858.CD001415.pub4.
- 60 Colleran N, O Connor T, O'Brien JJ. Anti epileptic drug trials for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy: A meta-analysis. *Seizure* 2017; **51**: 145–156.
- 61 Lacosamide - ClinicalKey. https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3644 (accessed 7 Dec2021).
- 62 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D *et al*. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; **50**: 443–453.
- 63 Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD *et al*. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; **51**: 958–967.
- 64 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; **48**: 1308–1317.
- 65 Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, Michael BD. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **5**: CD008841.
- 66 Liu J, Liu B, Zhang H. Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior* 2018; **82**: 179–188.

- 67 West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A *et al.* Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. doi:10.1002/14651858.CD010541.pub3.
- 68 Joudi Mashhad M, Harati H, Parooie F, Salarzaei M. Epilepsy surgery for refractory seizures: a systematic review and meta-analysis in different complications. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2020; **56**: 35.
- 69 Bjellvi J, Olsson I, Malmgren K, Wilbe Ramsay K. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; **93**: e159–e166.
- 70 Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, Shih TT, Chang EF. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis: Clinical article. *JNS* 2012; **116**: 1042–1048.
- 71 Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients: A systematic review. *PED* 2013; **12**: 126–133.
- 72 Ansari SF, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis. *Acta Neurochir* 2010; **152**: 1299–1305.
- 73 Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M *et al.* Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implementation Sci* 2018; **13**: 2, s13012-017-0688–3.
- 74 Ghaffari-Rafi A, Leon-Rojas J. Investigatory pathway and principles of patient selection for epilepsy surgery candidates: a systematic review. *BMC Neurol* 2020; **20**: 100.
- 75 Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014; **55**: 1479–1485.
- 76 Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy: Unifying the Definitions of SUDEP. *Epilepsia* 2012; **53**: 227–233.
- 77 Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nevitt SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; **2020**. doi:10.1002/14651858.CD011792.pub3.
- 78 Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet Neurology* 2011; **10**: 961–968.

16. ANEXOS

PREGUNTA 1.

Estrategias de búsqueda.

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 309 resultados.	((("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy") OR ("pharmacoresistant epilepsy") OR ("epilepsy resis*")) AND ("Lamotrigine"[Mesh]))
Embase. 154 resultados.	('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('lamotrigine'/exp OR '3, 5 diamino 6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine' OR '6 (2, 3 dichlorophenyl) 1, 2, 4 triazine 3, 5 diamine' OR 'bw 430 c' OR 'bw 430c' OR 'bw 430c78' OR 'bw430c' OR 'bw430c78' OR 'crisomet' OR 'labileno' OR 'lambipol' OR 'lamepil' OR 'lamictal' OR 'lamictal cd' OR 'lamictal odt' OR 'lamictal xr' OR 'lamictin' OR 'lamitrin' OR 'lamitrin s' OR 'lamodex' OR 'lamogine' OR 'lamotrigin' OR 'lamotrigine' OR 'lamotrix' OR 'medotrigin' OR 'neurium' OR 'seizal (drug)') AND ('add on therapy'/exp OR 'add on therapy' OR 'add-on therapy' OR 'therapy, add on')
Epilemonikos. 22 resultados.	(title:(("refractory epilepsy") OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(lamotrigine) OR abstract:(lamotrigine))) OR abstract:(("refractory epilepsy") OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(lamotrigine) OR abstract:(lamotrigine)))
Cochrane. 38 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword OR refractory epilepsy in Title Abstract Keyword AND "lamotrigine" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Estudios seleccionados: 4	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certeza de la valoración				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LMT	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reducción del 50% o más en la frecuencia de eventos primarios de epilepsia tónico clónico-generalizada (todos utilizando otro medicamento, principalmente valproato) (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	85/134 (63.4%)	46/134 (34.3%)	RR 1.88 (1.43 a 2.45)	302 más por 1000 (de 148 más a 498 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Abandono o retiro del tratamiento (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	26/134 (19.4%)	17/136 (12.5%)	RR 1.55 (0.89 a 1.99)	69 más por 1000 (de 14 menos a 124 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Libertad de eventos epilépticos (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	26/134 (19.4%)	17/136 (12.5%)	RR 1.55 (0.89 a 2.72)	69 más por 1000 (de 14 menos a 215 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos - mareos (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	9/134 (6.7%)	10/136 (7.4%)	RR 0.91 (0.29 a 2.86)	7 menos por 1000 (de 52 menos a 137 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos - náuseas (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	11/134 (8.2%)	7/136 (5.1%)	RR 1.60 (0.48 a 5.32)	31 más por 1000 (de 27 menos a 222 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos - somnolencia (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	5/134 (3.7%)	1/136 (0.7%)	RR 3.73 (0.36 a 38.90)	20 más por 1000	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

											(de 5 menos a 279 más)	
Eventos adversos - cefalea (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	20/134 (14.9%)	24/136 (17.6%)	RR 0.75 (0.38 a 1.50)	44 menos por 1000 (de 109 menos a 88 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos - vómitos (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	76/134 (56.7%)	77/136 (56.6%)	RR 1.27 (0.39 a 4.15)	153 más por 1000 (de 345 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos adversos - pirexia (seguimiento: rango 19 semanas a 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	6/134 (4.5%)	7/136 (5.1%)	RR 0.87 (0.21 a 3.52)	7 menos por 1000 (de 41 menos a 130 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Autor(es): Grupo Desarrollador de Guía

Pregunta: lamotrigina como terapia agregada en pacientes de cualquier edad con epilepsia farmacoresistente focal comparado con placebo para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia

Configuración:

Bibliografía: PanebiancoM, BresnahanR, RamaratnamS, MarsonAG. Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 3. Art. No.: CD001909. DOI: 10.1002/14651858.CD001909.pub3.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Uso de LMT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disminución de al menos el 50% en la frecuencia eventos de epilepsia (seguimiento: rango 6 a 36)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	192/690 (27.8%)	90/632 (14.2%)	RR 1.80 (1.45 a 2.23)	114 más por 1,000 (de 64 más a 175 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Retiro o abandono del tratamiento (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
14	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	180/1043 (17.3%)	121/763 (15.9%)	RR 1.11 (0.91 a 1.37)	17 más por 1,000 (de 14 menos a 59 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento Adverso - Ataxia (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	160/903 (17.7%)	28/622 (4.5%)	RR 3.34 (2.01 a 5.55)	105 más por 1,000 (de 45 más a 205 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Evento Adverso - Mareos (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	324/1024 (31.6%)	95/744 (12.8%)	RR 2.00 (1.52 a 2.64)	128 más por 1,000 (de 66 más a 209 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Efecto Adverso - Diplopía (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	177/618 (28.6%)	20/326 (6.1%)	RR 3.79 (2.15 a 6.68)	171 más por 1,000 (de 71 más a 348 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Evento Adverso - Fatiga (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	80/881 (9.1%)	76/671 (11.3%)	RR 0.82 (0.55 a 1.22)	20 menos por 1,000 (de 51 menos a 25 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento Adverso - Nauseas (seguimiento: rango 6 semanas a 36 semanas)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	155/883 (17.6%)	50/603 (8.3%)	RR 1.81 (1.22 a 2.68)	67 más por 1,000 (de 18 más a 139 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se alcanza el tamaño óptimo de información de acuerdo con la reducción relativa del riesgo

b. Inconsistencia detectada superior al 39%

PREGUNTA 2.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 250 resultados.	((("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy")) AND (LVTetiracetam))
Embase. 541 resultados.	((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('LVTetiracetam'/exp OR 'desitrend' OR 'elepsia' OR 'elepsia xr' OR 'keppra' OR 'keppra xr' OR 'kopodex' OR 'LVTetiracetam' OR 'LVTetiracetam in sodium chloride' OR 'lo 59' OR 'lo59' OR 'matever' OR 'spritam' OR 'ucb l 059' OR 'ucb l059')) AND (((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('LVTetiracetam'/exp OR 'desitrend' OR 'elepsia' OR 'elepsia xr' OR 'keppra' OR 'keppra xr' OR 'kopodex' OR 'LVTetiracetam' OR 'LVTetiracetam in sodium chloride' OR 'lo 59' OR 'lo59' OR 'matever' OR 'spritam' OR 'ucb l 059' OR 'ucb l059')) AND 'human'/de AND (((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('LVTetiracetam'/exp OR 'desitrend' OR 'elepsia' OR 'elepsia xr' OR 'keppra' OR 'keppra xr' OR 'kopodex' OR 'LVTetiracetam' OR 'LVTetiracetam in sodium chloride' OR 'lo 59' OR 'lo59' OR 'matever' OR 'spritam' OR 'ucb l 059' OR 'ucb l059')) AND 'human'/de AND 'LVTetiracetam'/dd AND ('article'/it OR 'review'/it)))
Epitemonikos.	(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(LVTetiracetam) OR abstract:(LVTetiracetam)) OR abstract:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(LVTetiracetam) OR abstract:(LVTetiracetam)))
Cochrane. 39 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword OR refractory epilepsy in Title Abstract Keyword AND "LVTetiracetam" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Estudios seleccionados: 4	

PREGUNTA 2.

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): GDG

Pregunta: Levetiracetam como terapia complementaria comparado con otros fármacos o placebo para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal

Configuración:

Bibliografía: Mbizvo GK, Chandrasekar B, Nevitt SJ, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.pub3.

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Levetiracetam	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
50% o más en la reducción de eventos de epilepsia focal (cualquier dosis) (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												
14	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	559/1551 (36.0%)	154/904 (17.0%)	RR 2.37 (2.02 a 2.78)	233 más por 1,000 (de 174 más a 303 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Retiro o abandono del tratamiento (cualquier dosis) (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^b	ninguno	205/1533 (13.4%)	102/895 (11.4%)	RR 1.11 (0.89 a 1.40)	13 más por 1,000 (de 13 menos a 46 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Evento adverso somnolencia (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	231/1532 (15.1%)	87/893 (9.7%)	RR 1.62 (1.19 a 2.20)	60 más por 1,000 (de 19 más a 117 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento adverso cefaleas (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												

13	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^d	no es serio	serio ^e	ninguno	120/1532 (7.8%)	78/893 (8.7%)	RR 0.85 (0.59 a 1.21)	13 menos por 1,000 (de 36 menos a 18 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Evento adverso mareos (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	114/1532 (7.4%)	44/893 (4.9%)	RR 1.54 (0.98 a 2.41)	27 más por 1,000 (de 1 menos a 69 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento adverso fatiga (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	112/1532 (7.3%)	40/893 (4.5%)	RR 1.53 (0.98 a 2.38)	24 más por 1,000 (de 1 menos a 62 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento adverso lesiones por accidentes												
13	ensayos aleatorios	serio ^c	muy serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	83/1532 (5.4%)	66/893 (7.4%)	RR 0.72 (0.49 a 1.06)	21 menos por 1,000 (de 38 menos a 4 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Inconsistencia entre los estudios detectada, valor 47%
- Intervalos de confianza cruzan por línea de no efecto
- Riesgo de presencia de sesgos no resueltos, en 9 de 14 estudios (sesgos de desempeño, selección, reporte, desgaste y detección)
- Inconsistencia entre estudios detectada, valor 66%
- Intervalos de confianza cruzan línea de no efecto, Cinco estudios no informan sobre valores de RR e IC,
- Inconsistencia entre estudios detectada, valor 60%

PREGUNTA 3.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed 86 resultados	((("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy")) OR ("pharmacoresistant epilepsy")) OR ("epilepsy resis*")) AND ("Oxcarbazepine"[Mesh])
Embase 633 resultados	'drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND (('oxcarbazepine'/exp OR '10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide' OR '10, 11 dihydro 10 oxocarbamazepine' OR '5 carbamoyl 10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine' OR 'apydan' OR 'carbamazepine, 10, 11 dihydro 10 oxo' OR 'gp 47680' OR 'gp47680' OR 'kin 493' OR 'kin493' OR 'npc 04' OR 'npc04' OR 'oxcarbazepine' OR 'oxocarbazepine' OR 'oxrate' OR 'oxtellar' OR 'oxtellar xr' OR 'timox' OR 'tri 476' OR 'tri476' OR 'trileptal' OR 'trileptin') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND (('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('oxcarbazepine'/exp OR '10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide' OR '10, 11 dihydro 10 oxocarbamazepine' OR '5 carbamoyl 10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine' OR 'apydan' OR 'carbamazepine, 10, 11 dihydro 10 oxo' OR 'gp 47680' OR 'gp47680' OR 'kin 493' OR 'kin493' OR 'npc 04' OR 'npc04' OR 'oxcarbazepine' OR 'oxocarbazepine' OR 'oxrate' OR 'oxtellar' OR 'oxtellar xr' OR 'timox' OR 'tri 476' OR 'tri476' OR 'trileptal' OR 'trileptin') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR

	'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND 'human'/de AND (((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('oxcarbazepine'/exp OR '10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide' OR '10, 11 dihydro 10 oxocarbamazepine' OR '5 carbamoyl 10, 11 dihydro 10 oxo 5h dibenz [b, f] azepine' OR 'apydan' OR 'carbamazepine, 10, 11 dihydro 10 oxo' OR 'gp 47680' OR 'gp47680' OR 'kin 493' OR 'kin493' OR 'npc 04' OR 'npc04' OR 'oxcarbazepine' OR 'oxcarbazepine' OR 'oxrate' OR 'oxtellar' OR 'oxtellar xr' OR 'timox' OR 'tri 476' OR 'tri476' OR 'trileptal' OR 'trileptin') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'review'/it))
Epitemonikos 4 resultados	(title:(title:(drug resistant epilepsy) OR abstract:(drug resistant epilepsy)) AND (title:(title:(oxcarbazepine) OR abstract:(oxcarbazepine))) OR abstract:(title:(oxcarbazepine) OR abstract:(oxcarbazepine)))) OR abstract:(title:(drug resistant epilepsy) OR abstract:(drug resistant epilepsy)) AND (title:(title:(oxcarbazepine) OR abstract:(oxcarbazepine))) OR abstract:(title:(oxcarbazepine) OR abstract:(oxcarbazepine))))
Cochrane 9 resultados	drug resistant epilepsy in All Text AND oxcarbazepine in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Estudios seleccionados 3	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): GDG

Pregunta: Oxcarbazepina como terapia complementaria comparado con placebo u otros medicamentos para reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal

Configuración:

Bibliografía: CochraneLibraryCochrane Database of Systematic ReviewsOxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AGBresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AG. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 3. Art. No.: CD012433. DOI: 10.1002/14651858.CD012433.pub2.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oxcarbazepina	Placebo u otros medicamentos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
50% o más en la reducción de eventos de epilepsia focal (cualquier dosis) (análisis por subgrupo de edad - adultos) (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	308/785 (39.2%)	64/314 (20.4%)	RR 2.01 (1.58 a 2.57)	206 más por 1,000 (de 118 más a 320 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Libertad de eventos de epilepsia (análisis por subgrupo de edad - adultos) (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	83/785 (10.6%)	7/314 (2.2%)	RR 5.19 (2.29 a 11.75)	93 más por 1,000 (de 29 más a 240 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Retiro o abandono de tratamiento (análisis por subgrupo de edad - adultos) (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	339/785 (43.2%)	77/314 (24.5%)	RR 1.67 (1.36 a 2.06)	164 más por 1,000 (de 88 más a 260 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Evento adverso - Ataxia (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
5	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^a	no es serio	serio ^d	fuerte asociación	134/790 (17.0%)	22/437 (5.0%)	RR 2.54 (0.86 a 7.54)	78 más por 1,000 (de 7 menos a 329 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Evento adverso - Mareos (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	294/923 (31.9%)	53/443 (12.0%)	RR 2.58 (1.81 a 3.68)	189 más por 1,000 (de 97 más a 321 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento adversos - Somnolencia (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)												
6	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	255/1035 (24.6%)	67/558 (12.0%)	RR 2.03 (1.17 a 3.54)	124 más por 1,000	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE

										(de 20 más a 305 más)			
Evento adverso - Hiponatremia (seguimiento: rango 9 días a 26 semanas)	6	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	5/1035 (0.5%)	558/0	RR 2.53 (0.27 a 23.85)	1,000 más por 1,000 (de 1,000 menos a 1,000 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Se identifican sesgos no claros y de alto riesgo en los tres estudios
- Inconsistencia elevada entre los estudios identificada, 83.14%
- Inconsistencia moderada entre los estudios identificados, 69.66%
- Se identifican sesgos no claros y de alto riesgo, principalmente en el manejo de la aleatorización, distribución de pacientes en brazos de estudio y manejo de resultados.
- Inconsistencia moderada entre los estudios identificada, 57.51%
- Intervalos de confianza cruzan línea de no efecto
- Inconsistencia moderada entre los estudios, 59.3%

PREGUNTA 4.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 108 resultados.	("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy") AND (clobazam)
Embase. 286 resultados.	((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('clobazam'/exp OR '7 chloro 1 methyl 5 phenyl 1h 1, 5 benzodiazepin 2, 4 (4h, 5h) dione' OR '7 chloro 1 methyl 5 phenyl 1h 1, 5 benzodiazepine 2, 4 (4h, 5h) dione' OR 'chlorepin' OR 'chlorepine' OR 'clobazam' OR 'clobazepam' OR 'clorepin' OR 'frisium' OR 'hr 376' OR 'hr 4723' OR 'hr376' OR 'hr4723' OR 'lm 2717' OR 'lm2717' OR 'noiafren' OR 'onfi' OR 'ru 4723' OR 'ru4723' OR 'sympazan' OR 'urbadan' OR 'urbanil' OR 'urbanyl') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND (((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('clobazam'/exp OR '7 chloro 1 methyl 5 phenyl 1h 1, 5 benzodiazepin 2, 4 (4h, 5h) dione' OR '7 chloro 1 methyl 5 phenyl 1h 1, 5 benzodiazepine 2, 4 (4h, 5h) dione' OR 'chlorepin' OR 'chlorepine' OR 'clobazam' OR 'clobazepam' OR 'clorepin' OR 'frisium' OR 'hr 376' OR 'hr 4723' OR 'hr376' OR 'hr4723' OR 'lm 2717' OR 'lm2717' OR 'noiafren' OR 'onfi' OR 'ru 4723' OR 'ru4723' OR 'sympazan' OR 'urbadan' OR 'urbanil' OR 'urbanyl') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND 'drug resistant epilepsy'/dm AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'review'/it))
Epitemonikos. 8 resultados.	(title:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(clobazam) OR abstract:(clobazam))) OR abstract:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(clobazam) OR abstract:(clobazam)))
Cochrane. 38 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword OR refractory epilepsy in Title Abstract Keyword AND "clobazam" in Title Abstract Keyword

Estudios seleccionados: 1

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): GDG

Pregunta: Usarse clobazam como terapia complementaria comparado con placebo u otros medicamentos para reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia

Configuración:

Bibliografía: BresnahanR, Martin-McGillKJ, WilliamsonJ, MichaelBD, MarsonAG. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD004154. DOI: 10.1002/14651858.CD004154.pub5.

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Clobazam	placebo u otros medicamentos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia en al menos el 50% (seguimiento: rango 9 semanas a 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	0/0	0/0	no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
libertad de eventos de epilepsia (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Retiro de tratamiento - causas varias (seguimiento: rango 8 semanas a 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	0/0	0/0	no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Retiro del medicamento por presencia de eventos adversos (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	0/0	0/0	no agrupado	Ver comentario	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Los estudios incluidos no informan sobre detalles metodológicos que limitaban a un juicio de riesgo de sesgo poco claro. No se proporcionó información sobre la financiación

b. Primera degradación debido a que se identifica una síntesis narrativa sin informar sobre los efectos estimados. Segunda degradación debido a que el número de eventos no se ajusta al tamaño óptimo de la información

PREGUNTA 5.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 370 resultados.	((("drug resistant epilepsy") OR ("pharmacoresistant epilepsy")) OR ("refractory epilepsy")) OR ("resis* epilepsy") AND (humans[Filter])) AND (topiramate AND (humans[Filter]))
Embase. 478 resultados.	(('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('topiramate'/exp OR '2, 3:4, 5 di o isopropylidene beta dextro fructopyranose sulfamate' OR 'acomilil' OR 'ecuram' OR 'epiramat' OR 'epitomax' OR 'epitoram' OR 'erravia' OR 'etopro' OR 'fagodol' OR 'jadix' OR 'lusitrax' OR 'maritop' OR 'mcn 4853' OR 'mcn4853' OR 'oritop' OR 'piraleps' OR 'pirantal' OR 'pirepil' OR 'qudexy' OR 'qudexy xr' OR 'ramas (drug)' OR 'rwj 17021' OR 'rwj 17021-000' OR 'rwj17021' OR 'rwj17021-000' OR 'sincronil' OR 'talopam' OR 'tiramat' OR 'topaben' OR 'topamac' OR 'topamax' OR 'topamax sprinkle' OR 'topepsil' OR 'topibrain' OR 'topilek' OR 'topimark' OR 'topimax' OR 'topiramat' OR 'topiramat-ct' OR 'topiramate' OR 'topiramato' OR 'topiratore' OR 'topit' OR 'toramat' OR 'torlepta' OR 'trokendi' OR 'trokendi xr') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND (((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR

	'refractory epilepsy') AND ('topiramate'/exp OR '2, 3:4, 5 di o isopropylidene beta dextro fructopyranose sulfamate' OR 'acomil' OR 'ecuram' OR 'epiramat' OR 'epitomax' OR 'epitoram' OR 'erravia' OR 'etopro' OR 'fagadol' OR 'jadix' OR 'lusitrax' OR 'maritop' OR 'mcn 4853' OR 'mcn4853' OR 'oritop' OR 'piraleps' OR 'pirantal' OR 'pirepil' OR 'qudexy' OR 'qudexy xr' OR 'ramas (drug)' OR 'rwj 17021' OR 'rwj 17021-000' OR 'rwj17021' OR 'rwj17021-000' OR 'sincronil' OR 'talopam' OR 'tiramat' OR 'topaben' OR 'topamac' OR 'topamax' OR 'topamax sprinkle' OR 'topepsil' OR 'topibrain' OR 'topilek' OR 'topimark' OR 'topimax' OR 'topiramat' OR 'topiramat-ct' OR 'topiramate' OR 'topiramato' OR 'topiratore' OR 'topit' OR 'toramat' OR 'torlepta' OR 'trokendi' OR 'trokendi xr') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')) AND ('drug resistant epilepsy'/dm OR 'intractable epilepsy'/dm))
Epitemonikos. 3 resultados..	(title:(drug resistant epilepsy) OR abstract:(drug resistant epilepsy)) AND (title:(topiramate) OR abstract: (topiramate))
Cochrane. 3 resultados	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword AND topiramate in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 4	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es):

Pregunta: Usarse topiramato como terapia complementaria comparado con placebo u otros medicamentos para reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia focal

Configuración:

Bibliografía: BresnahanR, HounsomeJ, JetteN, HuttonJL, MarsonAG. Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD001417. DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub4.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Topiramato	placebo u otros medicamentos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reducción en la frecuencia de eventos de epilepsia 50% o más (Intención a tratar) (seguimiento: rango 11 semanas a 19 semanas)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	449/1023 (43.9%)	102/627 (16.3%)	RR 2.71 (2.05 a 3.59)	278 más por 1,000 (de 171 más a 421 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia (seguimiento: rango 11 semanas a 19 semanas)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	45/693 (6.5%)	8/484 (1.7%)	RR 3.67 (1.79 a 7.54)	44 más por 1,000 (de 13 más a 108 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Evento adverso - pérdida de peso (seguimiento: rango 1 semanas a 18 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	Se sospecha fuertemente sesgo de publicación fuerte asociación	55/577 (9.5%)	10/493 (2.0%)	RR 3.99 (1.82 a 8.72)	61 más por 1,000 (de 17 más a 157 más)	⊕⊕○○○ Baja	IMPORTANTE
Somnolencia (seguimiento: rango 11 semanas a 18 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	Se sospecha fuertemente de sesgo de publicación	216/926 (23.3%)	46/536 (8.6%)	RR 2.44 (1.61 a 3.68)	124 más por 1,000 (de 52 más a 230 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se obtiene número mínimo de eventos

PREGUNTA 6.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 41 resultados.	((("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy"))) AND (pregabalin)
Embase. 131 Resultados.	((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('pregabalin'/exp OR '3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid' OR '3 isobutyl 4 aminobutyric acid' OR '3 isobutyl gaba' OR '3 isobutylgaba' OR '4 amino 3 isobutylbutyric acid' OR 'ci 1008' OR 'ci1008' OR 'lyrica' OR 'lyrica cr' OR 'pd 144723' OR 'pd144723' OR 'pregabalin') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebos')) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'review'/it)
Epitemonikos. 17 resultados.	(title:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(pregabalin) OR abstract:(pregabalin))) OR abstract:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(pregabalin) OR abstract:(pregabalin))
Cochrane. 3 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword AND "pregabalin" in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 5	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): GDG

Pregunta: Usarse pregabalin comparado con otros medicamentos o placebo para la reducción de la frecuencia de eventos de epilepsia

Configuración:

Bibliografía: PanebiancoM, BresnahanR, HemmingK, MarsonAG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub4.

Ne de estudios	Evaluación de certeza						Ne de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Uso de pregabalin	otros medicamentos o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pregabalina vs Placebo IAT reducción en la frecuencia de eventos, 50% (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
7	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	Se sospecha fuertemente de sesgo de publicación fuerte asociación	573/1515 (37.8%)	125/678 (18.4%)	RR 2.28 (1.52 a 3.42)	236 más por 1,000 (de 96 más a 446 más)	⊕⊕○○ Baja	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia (seguimiento: 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^a	fuerte asociación	36/754 (4.8%)	4/371 (1.1%)	RR 3.94 (1.50 a 10.37)	32 más por 1,000 (de 5 más a 101 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Retiro del tratamiento por cualquier causa (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
7	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	219/1515 (14.5%)	36/678 (5.3%)	RR 2.65 (1.88 a 3.74)	88 más por 1,000 (de 47 más a 145 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Reducción de la frecuencia de eventos, 50%. Comparador activo gabapentina, lamotrigina and LVTetiracetam (seguimiento: rango 16 semanas a 21 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^f	no es serio	serio ^a	ninguno	318/648 (49.1%)	313/638 (49.1%)	RR 1.03 (0.85 a 1.25)	15 más por 1,000 (de 74 menos a 123 más)	⊕○○○ Muy baja	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia (seguimiento: rango 16 semanas a 21 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ^d	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	25/406 (6.2%)	42/396 (10.6%)	RR 0.59 (0.37 a 0.95)	43 menos por 1,000 (de 67 menos a 5 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Dos estudios no confirmaron su método de aleatorización; todos los estudios no especificaron el método de ocultación de la asignación; tres estudios no proporcionaron información sobre el método de cegamiento; y dos estudios se consideraron con riesgo de otras fuentes de sesgo. Tres estudios no proporcionaron información sobre el método de cegamiento; y dos estudios se consideraron con riesgo de otras fuentes de sesgo. Se sospecha sesgo de publicación.
- b. Inconsistencia moderada.
- c. Sospecha fuerte de gradiente dosis respuesta, además de sesgo de publicación
- d. Falta en la explicación del proceso de ocultamiento y aleatorización.
- e. No logra el número mínimo de efectos
- f. Inconsistencia moderada, 61.4%
- g. Intervalos de confianza cruzan línea de no efecto
- h. Inconsistencia moderada, 54.42%

PREGUNTA 7.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 8 resultados.	("Drug Resistant Epilepsy"[Mesh]) AND "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept]
Embase 24 resultados	('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('eslicarbazepine acetate'/exp OR '10 acetoxy 10, 11 dihydro 5h dibenz [b, f] azepine 5 carboxamide' OR 'aptiom' OR 'bia 2 093' OR 'bia 2-093' OR 'bia 2093' OR 'bia2 093' OR 'bia2 093' OR 'bia2093' OR 'eslicarbazepine acetate' OR 'exalief' OR 'stedesa' OR 'zebinix') AND ('placebo'/exp OR placebo' OR 'placebo gel' OR 'placebos')
Epitemonikos. 1 resultado.	(title:(drug resistant epilepsy) OR abstract:(drug resistant epilepsy)) AND (title:(eslicarbazepine acetate) OR abstract:(eslicarbazepine acetate)) AND (title:(placebo) OR abstract:(placebo))
Cochrane. 1 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword AND eslicarbazepine acetate in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 4	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): Grupo Desarrollador de GPC

Pregunta: Eslicarbazepina comparado con placebo para como terapia complementaria para el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente

Configuración: Cualquier nivel de atención en salud

Bibliografía: Chang X-C, Yuan H, Wang Y, Xu H-Q, Hong W-K, Zheng R-Y. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub4.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Uso de Eslicarbazepina	Uso de placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reducción del 50% de eventos de epilepsia cualquier dosis en adultos – seguimiento hasta 18 semanas												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	414/1237 (33.5%)	562/114 (493.0%)	RR 1.71 (1.42 a 2.05)	1,000 más por 1,000 (de 1,000 más a 1,000 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia dosis de 400 mg/día de eslicarbazepina – seguimiento hasta 18 semanas												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	3/196 (1.5%)	3/202 (1.5%)	RR 1.03 (0.21 a 5.02)	0 menos por 1,000 (de 12 menos a 60 más)	⊕⊕○○ Baja	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia dosis de 800 mg/día de eslicarbazepina – seguimiento hasta 18 semanas												
4	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/500 (4.0%)	6/515 (1.2%)	RR 3.42 (1.38 a 8.46)	28 más por 1,000 (de 4 más a 87 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Libertad de eventos de epilepsia dosis de 1200 mg/día de eslicarbazepina – seguimiento hasta 18 semanas												
4	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/491 (4.1%)	6/515 (1.2%)	RR 3.46 (1.40 a 8.54)	29 más por 1,000 (de 5 más a 88 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRITICO
Retiro del tratamiento por cualquier evento adverso – seguimiento hasta 18 semanas												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	174/1237 (14.1%)	25/562 (4.4%)	RR 2.66 (1.42 a 4.96)	74 más por 1,000 (de 19 más a 176 más)	⊕⊕○○ Baja	CRITICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Los cinco reportes incluidos presentan sesgo de desgaste, al presentar datos incompletos para los desenlaces clínicos de eficacia medidos
- b. IC cruzan línea de no efecto
- c. Los estudios presentan sesgo de desgaste en la medición de sus desenlaces clínicos
- d. Inconsistencia entre los estudios del 48%

PREGUNTA 8.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 79 resultados.	((("drug resistant epilepsy") OR ("refractory epilepsy")) AND (gabapentin))
Embase. 418 resultados.	((('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('gabapentin'/exp OR (aminomethyl) cyclohexaneacetic acid' OR 'ci 945' OR 'ci945' OR 'dineurin' OR 'gabalept' OR 'gabaliqoid geriasan' OR 'gabapentin' OR 'gabatin' OR 'gantín' OR 'go 3450' OR 'go3450' OR 'goe 3450' OR 'goe3450' OR 'gralise' OR 'kaptin' OR 'keneil' OR 'neurontin' OR 'neurotonin' OR 'nupentin') AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebos')) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it))
Epitemonikos. 31 resultados.	(title:(("refractory epilepsy") OR abstract:(("refractory epilepsy"))) AND (title:(pregabalin) OR abstract:(pregabalin))) OR abstract:(("refractory epilepsy") OR abstract:(("refractory epilepsy"))) AND (title:(gabapentin) OR abstract:(gabapentin))))
Cochrane. 3 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword AND "gabapentin" in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 4	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): Grupo Desarrollador de GPC

Pregunta: Gabapentina comparado con placebo para reducción de eventos de epilepsia de tipo focal

Configuración: Cualquier nivel de atención en salud

Bibliografía: Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD001415. DOI: 10.1002/14651858.CD001415.pub4.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
							Gabapentina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Evaluación de certeza												
Reducción en la frecuencia de eventos de epilepsia												
6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	138/705 (19.6%)	54/501 (10.8%)	RR 1.89 (1.40 a 2.55)	96 más por 1,000 (de 43 más a 167 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Retiro del tratamiento												
6	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	65/705 (9.2%)	51/501 (10.2%)	RR 1.05 (0.74 a 1.49)	5 más por 1,000 (de 26 menos a 50 más)	⊕⊕○○○ Baja	CRÍTICO
Evento adversos - Ataxia												
3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	56/498 (11.2%)	14/289 (4.8%)	RR 2.01 (0.98 a 4.11)	49 más por 1,000 (de 1 menos a 151 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
Evento adverso - mareos												
6	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	111/705 (15.7%)	28/501 (5.6%)	RR 2.43 (1.44 a 4.12)	80 más por 1,000 (de 1 menos a 151 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

										(de 25 más a 174 más)		
Evento adverso - Fatiga												
5	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	53/678 (7.8%)	17/483 (3.5%)	RR 1.95 (0.99 a 3.82)	33 más por 1,000 (de 0 menos a 99 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
Evento adverso - Somnolencia												
6	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	111/705 (15.7%)	37/501 (7.4%)	RR 1.93 (1.22 a 3.06)	69 más por 1,000 (de 16 más a 152 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. b. Estudios incluidos presentan sesgo de desgaste, además de otros sesgos
- c. Se identifica imprecisión. Los resultados cruzan la línea de no efecto
- d. Reportes presentan sesgo de desgaste

PREGUNTA 9.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 174 resultados.	(((((“drug resistant epilepsy”) OR (“pharmacoresistant epilepsy”)) OR (“refractory epilepsy”) OR (“resis* epilepsy”) AND (humans[Filter])) AND (lacosamide)
Embase. 145 resultados.	(((((“drug resistant epilepsy/exp OR ‘drug refractory epilepsy’ OR ‘drug resistant epilepsy’ OR ‘medication resistant epilepsy’ OR ‘refractory epilepsy’) AND (‘topiramate/exp OR ‘2, 3:4, 5 di o isopropylidene beta dextro fructopyranose sulfamate’ OR ‘acomil’ OR ‘ecuram’ OR ‘epiramat’ OR ‘epitomax’ OR ‘epitoram’ OR ‘erravia’ OR ‘etopro’ OR ‘fagodol’ OR ‘jadix’ OR ‘lusitrax’ OR ‘maritop’ OR ‘mcn 4853’ OR ‘mcn4853’ OR ‘oritop’ OR ‘piraleps’ OR ‘pirantal’ OR ‘pirepil’ OR ‘qudexy’ OR ‘qudexy xr’ OR ‘ramas (drug)’ OR ‘rwj 17021’ OR ‘rwj 17021-000’ OR ‘rwj17021’ OR ‘rwj17021-000’ OR ‘sincronil’ OR ‘talopam’ OR ‘tiramam’ OR ‘topaben’ OR ‘topamac’ OR ‘topamax’ OR ‘topamax sprinkle’ OR ‘topepsil’ OR ‘topibrain’ OR ‘topilek’ OR ‘topimark’ OR ‘topimax’ OR ‘topiramam’ OR ‘topiramam-ct’ OR ‘topiramam’ OR ‘topiramato’ OR ‘topiratore’ OR ‘topit’ OR ‘toramat’ OR ‘torlepta’ OR ‘trokendi’ OR ‘trokendi xr’) AND (‘anticonvulsivo agent/exp OR ‘agent, anticonvulsivo’ OR ‘anti convulsant agent’ OR ‘anti epileptic agent’ OR ‘anti epileptic drug’ OR ‘anticonvulsant’ OR ‘anticonvulsant agent’ OR ‘anticonvulsant drug’ OR ‘anticonvulsants’ OR ‘anticonvulsivo agent’ OR ‘anticonvulsivo drug’ OR ‘anticonvulsivum’ OR ‘antiepileptic agent’ OR ‘antiepileptic barbiturate’ OR ‘antiepileptic drug’ OR ‘antiepileptiform drug’ OR ‘placebo/exp OR ‘placebo’ OR ‘placebo gel’ OR ‘placebos’)) AND (‘drug resistant epilepsy/dm OR ‘intractable epilepsy/dm’) AND ((‘drug resistant epilepsy/exp OR ‘drug refractory epilepsy’ OR ‘drug resistant epilepsy’ OR ‘medication resistant epilepsy’ OR ‘refractory epilepsy’) AND (‘lacosamide/exp OR ‘2 acetamido n benzyl 3 methoxypropionamide’ OR ‘2 acetilamino n benzyl 3 methoxypropanamide’ OR ‘add 234037’ OR ‘add234037’ OR ‘erlosamide’ OR ‘harkoseride’ OR ‘lacosamide’ OR ‘lacosamide pain’ OR ‘n acetyl o methyl dextro serine benzylamide’ OR ‘spm 927’ OR ‘spm927’ OR ‘vimpat’) AND (‘anticonvulsivo agent/exp OR ‘agent, anticonvulsivo’ OR ‘anti convulsant agent’ OR ‘anti epileptic agent’ OR ‘anti epileptic drug’ OR ‘anticonvulsant’ OR ‘anticonvulsant agent’ OR ‘anticonvulsant drug’ OR ‘anticonvulsants’ OR ‘anticonvulsivo agent’ OR ‘anticonvulsivo drug’ OR ‘anticonvulsivum’ OR ‘antiepileptic agent’ OR ‘antiepileptic barbiturate’ OR ‘antiepileptic drug’ OR ‘antiepileptiform drug’ OR ‘placebo/exp OR ‘placebo’ OR ‘placebo gel’ OR ‘placebos’))) AND (‘article/it’ OR ‘review/it’)

Epitemonikos. 18 resultados.	((title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(lacosamide) OR abstract:(lacosamide))) OR abstract:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(lacosamide) OR abstract:(lacosamide)))
Cochrane. 38 resultados.	drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword OR refractory epilepsy in Title Abstract Keyword AND lacosamide in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 1	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es):

Pregunta: Debería usarse lacosamida comparado con otros medicamentos o placebo para la disminución de la frecuencia de eventos de epilepsia generalizada

Configuración:

Bibliografía: Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, Michael BD. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5.

Art. No.: CD008841. DOI: 10.1002/14651858.CD008841.pub3

Evaluación de certeza

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
							Lacosamida	Otros medicamentos o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disminución en la frecuencia de eventos en al menos 50% - cualquier dosis (seguimiento: 12 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	604/1479 (40.8%)	163/720 (22.6%)	RR 1.79 (1.55 a 2.08)	179 más por 1,000 (de 125 más a 245 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Libertad de eventos de epilepsia - cualquier dosis (seguimiento: 12 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	63/1479 (4.3%)	18/720 (2.5%)	RR 2.27 (1.35 a 3.83)	32 más por 1,000 (de 9 más a 71 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Retiro del tratamiento por cualquier causa												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	298/1479 (20.1%)	86/720 (11.9%)	RR 1.57 (1.24 a 1.98)	68 más por 1,000 (de 29 más a 117 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Coordinación anormal de movimientos												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	46/623 (7.4%)	3/267 (1.1%)	RR 6.12 (1.35 a 27.77)	58 más por 1,000 (de 4 más a 301 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Visión anormal												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	37/321 (11.5%)	5/97 (5.2%)	RR 2.24 (0.68 a 7.35)	64 más por 1,000 (de 16 menos a 327 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO
Visión borrosa												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	49/665 (7.4%)	4/288 (1.4%)	RR 4.65 (1.24 a 17.37)	51 más por 1,000 (de 3 más a 227 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Mareos												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	401/1479 (27.1%)	59/720 (8.2%)	RR 2.96 (2.09 a 4.20)	161 más por 1,000 (de 89 más a 262 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Uno o más eventos adversos												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	648/856 (75.7%)	296/453 (65.3%)	RR 1.12 (1.01 a 1.24)	78 más por 1,000 (de 7 más a 157 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Evento adverso serio												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	82/1479 (5.5%)	27/720 (3.8%)	RR 1.50 (0.84 a 2.69)	19 más por 1,000 (de 6 menos a 63 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Inconsistencia moderada, superior al 40%

b. IC cruzan línea de no efecto

PREGUNTA 10.

ESTRATEGIA DE EVIDENCIA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 125 resultados.	((("drug resistant epilepsy") AND ("epilepsy surgery")) AND (((medication) OR (therapy)) OR (treatment)) OR ("medical therapy"))
Embase. 1052 resultados.	(('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('epilepsy

	surgery'/exp OR surgical) AND ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug' OR 'therapy'/exp OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical')) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'review'/it)
Epitemonikos. 10 resultados.	(title:(title:(drug-resistant epilepsy) OR abstract:(drug-resistant epilepsy)) AND (title:(medical treatment) OR abstract:(medical treatment)) AND (title:(surgical) OR abstract:(surgical)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery))) OR abstract:(title:(drug-resistant epilepsy) OR abstract:(drug-resistant epilepsy)) AND (title:(medical treatment) OR abstract:(medical treatment)) AND (title:(surgical) OR abstract:(surgical)) OR (title:(surgery) OR abstract:(surgery)))
Cochrane. 7 resultados.	drug resistant epilepsy in All Text AND epilepsy surgery in Title Abstract Keyword AND medical treatment in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 3	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): Grupo Desarrollador de GPC

Pregunta: Intervención quirúrgica comparado con tratamiento médico para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente

Configuración: Nivel de atención 3

Bibliografía: Liu J, et al, Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis, *Epilepsy Behav* (2017),

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.012>

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto Relativo (95% CI)	Efecto Absoluto (95% CI)	Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión			intervención quirúrgica	Tratamiento médico				
Proporción de pacientes libres de eventos de epilepsia - seguimiento 6 meses a 17 años													
19	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	fuerte asociación	526/923 (57.0%)	134/877 (15.3%)	RR 3.72 (2.75 a 5.03)	416 más por 1,000 (de 267 más a 616 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Proporción de pacientes que suspenden uso de AAE - seguimiento 6 meses a 17 años													
5	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	65/355 (18.3%)	8/230 (3.5%)	RR 4.56 (2.27 a 9.15)	124 más por 1,000 (de 44 más a 283 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Calidad de vida - seguimiento uno a 15 años													
6	estudios observacionales	serio ^a	serio ^c	no es serio	serio ^d	ninguno	277	182	-	SMD 0.61 SD más (0.23 más a 0.98 más)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

a. La fuente de evidencia no informa sobre los sesgos individuales de cada estudio y en los casos que lo propone únicamente se enfoca en el sesgo de publicación no valorando otros factores que pudieran afectar los resultados y las conclusiones obtenidas.

b. Se identifica inconsistencia moderada del 53%

c. Se identifica inconsistencia moderada del 66%

d. Imprecisión identificada.

PREGUNTA 11.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 134 resultados.	("epilepsy duration") AND ("seizure outcome")
Embase. 121 resultados.	'epilepsy duration' AND 'surgery'/exp
Epitemonikos. 21 resultados.	(title:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(duration) OR abstract:(duration)) AND (title:(surgery) OR abstract:(surgery))) OR abstract:(title:(refractory epilepsy) OR abstract:(refractory epilepsy)) AND (title:(duration) OR abstract:(duration)) AND (title:(surgery) OR abstract:(surgery)))
Cochrane. 3 resultados.	epilepsy duration in Title Abstract Keyword AND surgery in Title Abstract Keyword AND outcome in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 5	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): Grupo Desarrollador de Guía

Pregunta: Cirugía temprana presenta efectos superiores comparado con cirugía tardía para para el control de la EFR

Configuración: Nivel 3 de atención

Bibliografía: Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía temprana	Cirugía tardía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Libertad de eventos, cirugía < 2 años vs cirugía > 2 años												
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	59/65 (90.8%)	163/223 (73.1%)	RR 1.20 (1.05 a 1.31)	146 más por 1,000 (de 37 más a 227 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Libertad de eventos, cirugía < 5 años vs cirugía > 5 años												
4	estudios observacionales	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	155/175 (88.6%)	259/376 (68.9%)	RR 1.24 (1.08 a 1.42)	165 más por 1,000 (de 55 más a 289 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Libertad de eventos, cirugía < 10 años vs cirugía > 10 años												
10	estudios observacionales	serio ^a	serio ^d	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	483/642 (75.2%)	446/734 (60.8%)	RR 1.25 (1.09 a 1.43)	152 más por 1,000 (de 55 más a 261 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Libertad de eventos, cirugía < 20 años vs cirugía > 20 años												
3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	166/217 (76.5%)	70/129 (54.3%)	RR 1.33 (1.08 a 1.65)	179 más por 1,000 (de 43 más a 353 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Libertad de eventos, cirugía < 5 años vs cirugía > 10 años												
4	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	155/175 (88.6%)	169/255 (66.3%)	RR 0.21 (0.14 a 0.29)	524 menos por 1,000 (de 570 menos a 471 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Se informa por parte de los autores la presencia de sesgos con influencia moderada en todos los estudios utilizados. No se proporcionan detalles específicos del tipo de sesgo identificado

b. OIS

c. Inconsistencia del 55%

d. Inconsistencia del 66%

PREGUNTA 13.

ESTRATEGIA DE EVIDENCIA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 31 resultados.	((stereoelectroencephalography) AND (epileptogenic)) AND (identification)
Embase. 83 resultados.	('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND

	('stereoelectroencephalography'/exp OR 'electroencephalography, stereo' OR 'stereo eeg' OR 'stereoelectroencephalography' OR 'stereoencephalography') AND (effective OR 'efficacy'/exp OR 'safety'/exp OR 'safety')
Estudios seleccionados: 1	

TABLA DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es): Grupo Desarrollador de GPC

Pregunta: Estereoelectroencefalografía como intervención eficaz y segura para la definición de la zona epileptogénica en pacientes considerados para cirugía de epilepsia

Configuración: Nivel de atención 3

Bibliografía: Borja García-Lorenzo, PhD, Tasmania del Pino-Sedeño, PhD, Rodrigo Rocamora, MD, PhD, Juan Erviti López, Pharm D, PhD, Pedro Serrano-Aguilar, MD, PhD, María M Trujillo-Martín, PhD, Stereoelectroencephalography for Refractory Epileptic Patients Considered for Surgery: Systematic Review, Meta-Analysis, and Economic Evaluation, Neurosurgery, Volume 84, Issue 2, February 2019, Pages 326–338, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy261>

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	estereoelectroencefalografía		[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Diagnóstico preciso													
17	estudios observacionales	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	No estimable	No estimable	-	0 (0 a 0)	⊕○○○	Muy baja	CRÍTICO
Desenlace después de la cirugía													
22	estudios observacionales	serio ^a	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	No estimable	No estimable	-	0 (0 a 0)	⊕○○○	Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se establece que la mayoría de los estudios incluidos en el estudio tienen un riesgo de sesgo moderado

b. Insistencia moderada, del 89%

c. Inconsistencia moderada, del 84%

PREGUNTA 14.

ESTRATEGIA DE EVIDENCIA

Fuente	Total de estudios y estrategia de búsqueda
Pubmed. 26 resultados.	((("drug resistant epilepsy")) AND ("sudden unexpected death")) AND (prevention)
Embase. 40 resultados.	('sudden death'/exp OR 'death, sudden' OR 'mors subita' OR 'sudden death' OR 'sudden unexpected death' OR 'sudden unexpected death in epilepsy' OR 'unexpected sudden death') AND ('drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy') AND ('prevention'/exp OR 'prevention')
Epitemonikos. 6 resultados.	(title:(("sudden unexpected death") OR abstract:(sudden unexpected death)) AND (title:(epilepsy) OR abstract:(epilepsy)) AND (title:(prevention) OR abstract:(prevention))) OR abstract:(("sudden unexpected death") OR abstract:(sudden unexpected death)) AND (title:(epilepsy) OR abstract:(epilepsy)) AND (title:(prevention) OR abstract:(prevention)))
Cochrane. 1 resultados.	"sudden unexpected death" in Title Abstract Keyword AND drug resistant epilepsy in Title Abstract Keyword AND prevention in Title Abstract Keyword
Estudios seleccionados: 2	