



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de los datos de los participantes individuales (Revisión)

Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG

Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG.

Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data (Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de los datos de los participantes individuales).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011412.

DOI: [10.1002/14651858.CD011412.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de los datos de los participantes individuales (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de los datos de los participantes individuales

Sarah J Nevitt¹, Maria Sudell¹, Jennifer Weston², Catrin Tudur Smith¹, Anthony G Marson²¹Department of Biostatistics, University of Liverpool, Liverpool, UK. ²Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK**Dirección de contacto:** Sarah J Nevitt, Department of Biostatistics, University of Liverpool, Block F, Waterhouse Building, 1-5 Brownlow Hill, Liverpool, L69 3GL, UK. sjn16@liverpool.ac.uk.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Epilepsia.**Estado y fecha de publicación:** Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 12, 2017.**Referencia:** Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data (Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de los datos de los participantes individuales). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD011412. DOI: [10.1002/14651858.CD011412.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La epilepsia es una afección neurológica frecuente, con una prevalencia global de alrededor del 1%. Aproximadamente, del 60% al 70% de los pacientes con epilepsia lograrán una remisión de las crisis convulsivas a más largo plazo, y la mayoría logra esa remisión poco después del comienzo de la farmacoterapia antiepiléptica. La mayoría de los pacientes con epilepsia son tratados con un único fármaco antiepiléptico (monoterapia) y las guías actuales del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el Reino Unido para adultos y niños recomiendan la carbamazepina o la lamotrigina como tratamiento de primera línea para las crisis convulsivas de inicio parcial y el valproato de sodio para las crisis convulsivas de inicio generalizado; sin embargo, se dispone de una serie de otros tratamientos con fármacos antiepilépticos (FAE) y se necesita evidencia sobre su efectividad comparativa para informar las opciones de tratamiento.

Objetivos

Comparar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado, la remisión y la primera crisis convulsiva de 10 FAE (carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, fenobarbitona, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam, zonisamida) que se utilizan actualmente como monoterapia en niños y adultos con crisis convulsivas de inicio parcial (parcial sencilla, parcial compleja o secundaria generalizada) o crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas con o sin otros tipos de crisis convulsivas generalizadas (ausencia, mioclonía).

Métodos de búsqueda

Se buscó en las bases de datos siguientes: registro especializado del Grupo Cochrane de Epilepsia (Cochrane Epilepsy's Specialised Register), CENTRAL, MEDLINE, SCOPUS y en dos registros de ensayos clínicos. Se hicieron búsquedas manuales en revistas relevantes y se estableció contacto con compañías farmacéuticas, investigadores de ensayos originales y expertos en el tema. La fecha de la búsqueda más reciente fue el 27 de julio de 2016.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados con diseño de monoterapia en adultos o niños con crisis convulsivas de inicio parcial o crisis convulsivas tónico-clónicas de inicio generalizado (con o sin otros tipos de crisis convulsivas generalizadas).

Obtención y análisis de los datos

Esta fue una revisión de datos de participantes individuales (DPI) y metanálisis en red. El resultado primario fue "tiempo hasta la interrupción del tratamiento asignado", y los resultados secundarios fueron "tiempo hasta lograr la remisión por 12 meses", "tiempo hasta lograr la remisión por seis meses", "tiempo hasta la primera convulsión posterior a la asignación al azar" y "ocurrencia de eventos adversos". Todos los resultados de tiempo hasta el evento se presentan como cocientes de riesgos instantáneos (CRI) proporcionales de Cox con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó el metanálisis pareado de las comparaciones directas entre los fármacos dentro de los ensayos para obtener las estimaciones "directas" del efecto del tratamiento y se realizó el metanálisis en red frecuentista para combinar la evidencia directa con la evidencia indirecta a través de la red de tratamiento de diez fármacos. La inconsistencia entre las estimaciones directas y el metanálisis en red se investigó mediante la separación de nodos. Debido a la variabilidad en los métodos y los detalles para informar los eventos adversos, no se realizó el análisis. Se proporcionó un resumen narrativo de los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia.

Resultados principales

Se proporcionaron los DPI de al menos un resultado de esta revisión para 12 391 de un total de 17 961 participantes elegibles (69% de los datos totales) de 36 de los 77 ensayos elegibles (47% de los ensayos totales). No fue posible incluir los DPI de los 41 ensayos restantes en el análisis por diversos motivos, como la imposibilidad de establecer contacto con un autor o un patrocinador para solicitar los datos, que los datos estaban perdidos o ya no estaban disponibles, que los costos y los recursos requeridos para prepararlos son prohibitivos, o por limitaciones de las autoridades locales o específicas de los países.

Fue posible calcular las estimaciones directas del efecto del tratamiento de entre la mitad y dos tercios de las comparaciones entre los resultados de la revisión; sin embargo, en muchas de las comparaciones, los datos provinieron solo de un único ensayo o de un escaso número de participantes, por lo que los intervalos de confianza de las estimaciones fueron amplios.

El metanálisis de la red mostró que para el resultado primario "Tiempo hasta la retirada del tratamiento asignado", en el caso de los individuos con convulsiones parciales; el levetiracetam tuvo un rendimiento (estadísticamente) significativamente mejor que el tratamiento actual de primera línea carbamazepina y el otro tratamiento actual de primera línea lamotrigina tuvo un rendimiento mejor que todos los demás tratamientos (aparte del levetiracetam); la carbamazepina tuvo un rendimiento significativamente mejor que la gabapentina y la fenobarbitona (evidencia de alta calidad). En los pacientes con crisis convulsivas de inicio generalizado, el tratamiento de primera línea valproato de sodio funcionó significativamente mejor que la carbamazepina, el topiramato y la fenobarbitona (evidencia de calidad moderada a alta). Además, para las crisis convulsivas de inicio parcial y generalizado, el tratamiento autorizado más antiguo, la fenobarbitona, parece funcionar peor que todos los otros tratamientos (evidencia de calidad moderada a alta).

El metanálisis en red también mostró que para los resultados secundarios "Tiempo hasta la remisión por 12 meses de las crisis convulsivas" y "Tiempo hasta la remisión por seis meses de las crisis convulsivas", hubo pocas diferencias notables en los tipos de crisis convulsivas parciales o generalizadas (evidencia de calidad moderada a alta). Para el resultado secundario "Tiempo para la primera convulsión", para los individuos con convulsiones parciales; la fenobarbitona tuvo un rendimiento significativamente mejor que los tratamientos actuales de primera línea carbamazepina y lamotrigina; la carbamazepina tuvo un rendimiento significativamente mejor que el valproato de sodio, la gabapentina y la lamotrigina. La fenitoína también funcionó significativamente mejor que la lamotrigina (evidencia de alta calidad). En general, los tratamientos autorizados más antiguos (fenitoína y fenobarbitona) funcionaron mejor que los otros tratamientos para ambos tipos de crisis convulsiva (evidencia de calidad moderada a alta).

En general, la evidencia directa y las estimaciones del metanálisis en red (evidencia directa más indirecta) fueron numéricamente similares y consistentes con los intervalos de confianza de los tamaños de los efectos superpuestos.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia con todos los fármacos fueron somnolencia/fatiga, cefalea o migraña, trastornos gastrointestinales, mareo/debilidad y erupción o trastornos cutáneos.

Conclusiones de los autores

En general, la evidencia de alta calidad proporcionada por esta revisión apoya la orientación actual (por ejemplo, NICE) de que la carbamazepina y la lamotrigina son tratamientos de primera línea adecuados para los individuos con convulsiones de comienzo parcial y también demuestran que el levetiracetam puede ser una alternativa adecuada. La evidencia de alta calidad de esta revisión también apoya la administración de valproato de sodio como tratamiento de primera línea en los pacientes con crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas (con o sin otros tipos de crisis convulsivas generalizadas) y también demuestra que la lamotrigina y el levetiracetam serían opciones apropiadas para cualquiera de estos tratamientos de primera línea, en particular, en las pacientes en edad fértil, en las que el valproato de sodio puede no ser una opción apropiada de tratamiento debido a la teratogenicidad.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Monoterapia con fármacos antiepilépticos (tratamiento con un único fármaco) para la epilepsia

Antecedentes

La epilepsia es un trastorno neurológico frecuente en el que las descargas eléctricas anormales en el cerebro provocan convulsiones recurrentes. En esta revisión, se estudiaron dos tipos de crisis epilépticas: las crisis parciales que comienzan en un área del cerebro y las crisis tónico-clónicas de inicio generalizado que comienzan en ambos hemisferios cerebrales simultáneamente.

En alrededor del 70% de los pacientes con epilepsia, las crisis se pueden controlar y, en la mayoría, las crisis convulsivas se controlan con un único fármaco antiepiléptico. Actualmente, en el Reino Unido, las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para adultos y niños recomiendan la carbamazepina o la lamotrigina como las primeras opciones de tratamiento a probar para los pacientes con convulsiones parciales recién diagnosticados y el valproato de sodio para los pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas recién diagnosticadas; sin embargo, se dispone de una gama de otros tratamientos con medicamentos antiepilépticos.

La elección del primer fármaco antiepiléptico para un paciente con crisis convulsivas de diagnóstico reciente es de gran importancia y se debe realizar teniendo en cuenta la evidencia de alta calidad de cuán efectivos son los fármacos para controlar las crisis convulsivas y si se asocian con efectos secundarios. También es importante que los fármacos apropiados para diferentes tipos de crisis convulsivas se comparen entre sí.

Métodos de la revisión

Los fármacos antiepilépticos de interés para esta revisión fueron carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, fenobarbitona, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam y zonisamida. En esta revisión, se evaluó la evidencia de 77 ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon dos o más de los fármacos de interés sobre la base de cuán efectivos son para controlar las crisis convulsivas (es decir, si los pacientes tuvieron recurrencias de las crisis convulsivas o tuvieron períodos prolongados de falta de crisis convulsivas [remisión]) y cuán tolerable fue cualquier efecto secundario de los fármacos. Se pudieron combinar los datos de 12 391 pacientes de 36 de los 77 ensayos; para las 5570 pacientes restantes de 41 ensayos, no se dispuso de datos para utilizarlos en esta revisión.

En esta revisión, se realizaron dos tipos de análisis; en primer lugar, se combinaron los datos disponibles de pares de fármacos que se habían comparado directamente en ensayos clínicos, y en segundo lugar, se realizó un análisis para combinar toda la información de los ensayos clínicos en una "red" de diez fármacos. Este análisis permitió comparar fármacos en la red que no se habían comparado previamente entre sí en los ensayos clínicos.

Resultados clave

De 45 comparaciones pareadas posibles de los diez fármacos de interés en la revisión, estuvieron disponibles datos de ensayos clínicos para poco más de la mitad de estas comparaciones, pero en muchas, solamente un único ensayo había hecho una comparación de los dos fármacos y la comparación no incluyó a muchos pacientes.

El análisis en "red" mostró que los fármacos más antiguos en la red (fenobarbitona y fenitoína) fueron mejores opciones en cuanto al control de las crisis convulsivas que los otros fármacos, pero que estos fármacos más antiguos fueron los peores en cuanto a la retención a largo plazo (interrupción del tratamiento) en comparación con los fármacos más modernos como lamotrigina y levetiracetam.

Los efectos secundarios informados con mayor frecuencia con todos los fármacos fueron somnolencia o fatiga, cefalea o migraña, trastornos gastrointestinales (molestias estomacales), mareo o debilidad y erupción o trastornos cutáneos.

Calidad de la evidencia

Esta revisión proporciona evidencia de alta calidad para pacientes con crisis convulsivas parciales y evidencia de calidad moderada a alta para pacientes con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, y hay menos información disponible de algunos de los fármacos de interés para los pacientes con este tipo de crisis convulsiva.

Conclusiones

Los resultados de la presente revisión apoyan las guías NICE de que la carbamazepina y la lamotrigina son opciones apropiadas como primer tratamiento para los pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial y también muestran que el levetiracetam también sería un tratamiento apropiado. Los resultados de la presente revisión también apoyan la administración del valproato de sodio como tratamiento de primera línea en los pacientes con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y también muestran que la lamotrigina y el levetiracetam serían opciones apropiadas, en particular, en las embarazadas o las pacientes que consideran la posibilidad de quedar embarazadas, en las que el valproato de sodio puede no ser una opción apropiada de tratamiento.

¿Cuál es el grado de actualización de esta revisión?

Los autores de la revisión buscaron estudios que se habían publicado hasta el 27 julio 2016.