

REPORTE DE EVIDENCIAS N°3

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

Noviembre 2016

Grupo elaborador

- Rafael Barreda Celis. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Víctor Suárez Moreno. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud

Revisado por:

- David Huanca. Hospital Edgardo Rebagliati, EsSalud
- Rolando Ortega Cruz. Hospital Edgardo Rebagliati, EsSalud
- Armin Delgado Salinas. Hospital Edgardo Rebagliati, EsSalud
- Francisco Zambrano Reyna. Hospital Edgardo Rebagliati, EsSalud

Conflicto de intereses.

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

Reporte de Evidencias

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de Evidencias N°3, Recomendaciones para el manejo de epilepsia resistente a fármacos. Perú, noviembre 2016.

Datos de contacto

Victor Suárez Moreno. Correo electrónico: victor.suarezm@essalud.gob.pe. Teléfono: 2656000 - 2349

Recomendaciones claves para el tratamiento de epilepsia resistente a fármacos

DEFINICIÓN RESUMIDA

Se define Epilepsia resistente a fármacos (ERF) aquella en la que no se ha conseguido una evolución libre de crisis tras haber tomado dos fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o asociados, siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, tomados de forma adecuada, no retirados por intolerancia,

DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA

Todo paciente con ERF debe ser evaluado de forma rápida y detallada en un Centro o Unidad de Epilepsia, o su equivalente como equipo multidisciplinario con especialistas en neurología y neurocirugía en adultos y niños con entrenamiento en epilepsia para alcanzar un diagnóstico preciso, ofertar el mejor tratamiento farmacológico posible o considerar tratamientos alternativos, de los que la cirugía es el mejor exponente.

CANDIDATOS A CIRUGÍA RESECTIVA CON INTENCIÓN CURATIVA

Identificación de zona epileptógena confinada y reseccable, efecto potencialmente curativo.
El nivel cognitivo y de independencia motora no son criterios de exclusión.
La duración de la enfermedad debe ser de al menos dos años, con la salvedad de ciertas etiologías, como la epilepsia del lóbulo temporal, que se beneficia del manejo quirúrgico temprano

ALTERNATIVAS PALIATIVAS PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A CIRUGÍA RESECTIVA – PARA REDUCIR NÚMERO Y SEVERIDAD DE CRISIS

- Estimulación del nervio vago (VNS) (neuromodulación)
Debe ofrecerse como terapia adyuvante a niños, adolescentes y adultos con convulsiones dominadas por patrones focales o generalizados diagnosticados como ERF y que no son candidatos a cirugía resectiva o cuya cirugía no fue exitosa. Deben tener como capacidades mínimas: independencia motora (deambulación por sus medios) y nivel cognitivo base (que obedezcan órdenes sencillas)
- Dieta cetogénica
Debe ofrecerse a ciertos grupos de niños, adolescentes y adultos, en casos de convulsiones dominadas por patrones focales o generalizadas, para reducir la frecuencia de las convulsiones en casos de ERF que no son candidatos a cirugía resectiva ni a VNS.
- Callosotomía
Debe ofrecerse a niños, adolescentes y adultos no candidatos a cirugía resectiva, cuando se trate de pacientes con epilepsia atónica con “drop attacks” (caídas).

Recomendaciones para la Identificación, Referencia y Manejo no farmacológico de Epilepsia Resistente a Fármacos en niños y adultos

1. ANTECEDENTES

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, con una prevalencia de 5 a 7 casos por 1.000 habitantes, variable según los grupos de edad. Una parte de estos pacientes no controlan sus crisis con el tratamiento farmacológico y padecen la denominada epilepsia de difícil control, refractaria o resistente a fármacos antiepilépticos (ERF). En estudios de prevalencia poblacional de ERF en personas de 16 años a más, se ha constatado que existen entre 0,94 y 1,36 casos por 1.000 habitantes, dependiendo del concepto de ERF aplicado, siendo las cifras muy similares en la población infantil. Estos pacientes presentan de forma habitual una disminución de la calidad de vida, diversas morbilidades asociadas y una probabilidad incrementada de fallecimiento precoz con respecto al paciente con epilepsia controlada, por lo que es necesario considerar la ERF como una entidad a individualizar de forma rápida, para poder proporcionar un diagnóstico, tratamiento y apoyo apropiados y precoces.

2. OBJETIVO

Contar con recomendaciones basadas en evidencia para la identificación, referencia y manejo adecuado de la población con Epilepsia Resistente a Fármacos. Este documento no aborda los esquemas farmacológicos para el tratamiento de epilepsia en sus diferentes variantes, sino que se enfoca en las terapias adyuvantes o alternativas.

3. METODOLOGÍA

Para contar con recomendaciones basadas en evidencia se ha optado por buscar guías de práctica clínica de calidad, que para la elaboración de sus recomendaciones se hayan basado en la evidencia científica y el análisis crítico de la misma.

Pregunta PICO:

- Población: niños, adolescentes y adultos con ERF. Se excluye el grupo neonatal.
- Intervención: terapias no farmacológicas solas o adyuvantes
- Comparador: terapia farmacológica exclusiva
- Resultado: reducción de episodios convulsivos

Estrategia de búsqueda

Se buscaron guías de práctica clínica en PUBMED con la siguiente estrategia de búsqueda:

((epilepsy[Title/Abstract] AND refractory[All Fields]) OR intractable[All Fields]) OR resistant[All Fields] AND (Guideline[ptyp] AND "2006/11/06"[PDat] : "2016/11/02"[PDat]).

También se buscaron guías en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), American College of Physicians Clinical Practice Guideline, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Biblioteca Cochrane, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

del Reino Unido, en Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Google Scholar y en el Ministerio de Salud de Perú.

Criterios de selección:

Las guías halladas fueron revisadas y se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

- Publicada en los últimos diez años
- Descripción explícita de la metodología seguida para la búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia científica
- Niños o adultos como población objetivo
- Aborde el diagnóstico y/o tratamiento de la ERF.
- Ámbito hospitalario de tercer nivel (no excluyente).

Evaluación de la calidad

La guía seleccionada será evaluada mediante el instrumento AGREE II por dos evaluadores. Se considerará que es una guía de calidad cuando el valor global de la evaluación sea superior a 60% y los puntajes obtenidos en los dominios 1 alcance y objetivos y 3 rigor en la elaboración sean superiores a 60%.

Evaluación de la aplicabilidad

Se convocará a médicos especialistas en el manejo de esta condición clínica para que evalúen las recomendaciones. La finalidad de la evaluación es conocer la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto, según las tecnologías sanitarias disponibles, los procedimientos que regularmente se realizan y la aceptabilidad por parte de la población.

4. RESULTADOS

Se halló una guía de práctica clínica referida al tema, la Guía NICE de Epilepsia de febrero 2016, que sigue la metodología regular de dicha entidad, con evidencia científica vinculada a las recomendaciones.

Esta guía trata de la epilepsia en general, con un capítulo que aborda los casos de ERF, y se basa en una actualización de la versión previa del año 2012-2014; a su vez, se sustentan en la guía publicada el año NICE 2004 para niños y adolescentes.

Se decidió para ampliar el detalle, pero en la misma dirección de las recomendaciones de la guía NICE, reunir información más detallada sobre los casos de necesidad quirúrgica y sobre las terapias alternativas a la misma, para mejor orientación en la toma de decisiones, incluyendo definiciones, candidatos a los tratamientos y casos particulares.

Para la definición se encontró la definición de ILAE publicada en el consenso RATE y que sigue vigente a la fecha. Este documento no es una guía sino un reporte de consenso, por lo que no fue el eje del análisis; sin embargo, sus directivas de buenas prácticas clínicas son acogidas luego de la evaluación de expertos nacionales.

Las demás guías fueron desestimadas por no cumplir con los criterios antes expuestos.

Tabla N°1. Guías seleccionadas.

Nombre	Fecha	País	Población	Intervención	Metodología
Epilepsies: diagnosis and management Last update: <i>february</i> 2016	2016	UK	Pacientes niños, adolescentes y adultos con epilepsia	Diagnóstico y manejo integral	NICE
Epilepsies: diagnosis and management Evidence Update February 2014	2014	UK	Pacientes niños, adolescentes y adultos con epilepsia	Diagnóstico y manejo integral	NICE
The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Methods, evidence and recommendations.	2012	UK	Pacientes niños, adolescentes y adultos con epilepsia	Diagnóstico y manejo integral	NICE
The Epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in children and young people in primary and secondary care. October 2004	2004	UK	Pacientes niños y adolescentes	Diagnóstico y manejo integral	NICE

Evaluación de la calidad

Se aplicó el instrumento AGREE II para evaluar la calidad de la guía de práctica clínica. Fue realizada por dos evaluadores independientes. Las discordancias mayores a dos puntos fueron discutidas y luego concordadas entre los dos evaluadores. El puntaje global de la guía NICE fue de 64%. El dominio 1 alcanzó una evaluación de 64% y el dominio 3 alcanzo 66% (Tabla N°2).

Tabla N° 2. Evaluación AGREE de las guías de práctica clínica

Dominios	NICE update 2012-2016
Dominio 1 - Alcance y Objetivo	64%
Dominio 2 - Participación de los implicados	68%
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración	66%
Dominio 4 - Claridad de Presentación	60%
Dominio 5 – Aplicabilidad	57%
Dominio 6 – Independencia editorial	67%
Evaluación global	64%
¿Recomendaría esta guía?	SI

Evaluación de la aplicabilidad

Las recomendaciones expresadas en la guía seleccionada fueron evaluadas por dos clínicos expertos. La finalidad era conocer la aplicabilidad de las recomendaciones para el contexto de los establecimientos de salud de EsSalud. Los expertos concordaron en que todas las recomendaciones eran aplicables de acuerdo a las tecnologías sanitarias disponibles y a los procesos de atención clínica existentes actualmente.

Así mismo nos reunimos con la Gerencia Central de Prestaciones de Salud y la Gerencia de Salud Ambiental, Seguridad y Salud en el Trabajo con la finalidad de acordar algunos elementos relacionados a la aplicabilidad de las recomendaciones. Los expertos afinaron las recomendaciones en su redacción y sintaxis y consensuaron que las recomendaciones eran aplicables de acuerdo a las tecnologías sanitarias disponibles y a los procesos de atención clínica existentes actualmente.

5. RECOMENDACIONES

Definición de Epilepsia Resistente a Fármacos (ERF)

Tomado del consenso RATE – España, 2009.

Se define Epilepsia resistente a fármacos (ERF) aquella en la que no se ha conseguido una evolución libre de crisis tras haber tomado dos fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o asociados, siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, tomados de forma adecuada, no retirados por intolerancia,

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) formula una definición de consenso del concepto de ERF, considerándose como aquella en la que no se ha conseguido una evolución libre de crisis tras haber tomado dos fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o asociados, siempre que

sean apropiados al tipo de epilepsia, tomados de forma adecuada, no retirados por intolerancia, y:

1. Todos los datos acerca de cómo han sido tomados esos dos FAE, sean conocidos.
2. Se considera evolución libre de crisis la ausencia de cualquier tipo de crisis, incluido auras, durante un período mínimo superior a tres veces el tiempo entre crisis más largo en el año previo a la instauración del tratamiento de un FAE, o bien durante 1 año desde que se instauró el tratamiento con ese FAE, eligiendo el período más largo. Ejemplo: Si se constatan 6 meses libre de crisis como período máximo de control en el año inmediato anterior al de instauración del tratamiento, se requieren 18 meses sin crisis para considerar el FAE como efectivo.

Los especialistas deben distinguir los casos de ERF y separar las “pseudo resistencias”, cuyas razones principales son: mal diagnóstico (episodios sincopales, convulsiones psicógenas no epilépticas, etc.), mala selección del medicamento en relación al tipo de epilepsia, dosis inadecuada del fármaco y problemas en el estilo de vida que llevan a la pobre adherencia (abuso de drogas o alcohol, temas socioculturales, etc.).

Diagnóstico y referencia

Tomado de la Guía NICE

Todo paciente con ERF debe ser evaluado de forma rápida y detallada en un Centro o Unidad de Epilepsia, o su equivalente como equipo multidisciplinario con especialistas en neurología y neurocirugía en adultos y niños con entrenamiento en epilepsia para alcanzar un diagnóstico preciso, ofertar el mejor tratamiento farmacológico posible o considerar tratamientos alternativos, de los que la cirugía es el mejor exponente.

1. Todo paciente con criterios de ERF debería ser evaluado de forma precoz en cuanto al diagnóstico y tratamiento recibido en el pasado y planificar el futuro, preferentemente en un centro o unidad de epilepsia.
2. El equipo multidisciplinario debe estar conformado por especialistas con entrenamiento en epilepsia (neurólogos y neurocirujanos de adultos o niños dependiendo del paciente a tratar).
3. En el centro debe primero confirmarse el diagnóstico de ERF y/o si puede contemplarse aún una línea farmacológica adicional (con al menos un anticonvulsivante de segunda o tercera generación, como lamotrigina, topiramato, clobazán, levetiracetam).

Candidatos a cirugía resectiva

Tomado de Guía NICE y Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Identificación de zona epileptógena confinada y resecable, efecto potencialmente curativo (NICE).

El nivel cognitivo y de independencia motora no son criterios de exclusión (BPC).

La duración de la enfermedad debe ser de al menos dos años (BPC), con la salvedad de ciertas etiologías, como la epilepsia del lóbulo temporal, que se beneficia del manejo quirúrgico temprano (NICE).

1. De confirmarse el caso como ERF, debe evaluarse rigurosamente si el paciente tiene criterios para ser seleccionado a cirugía resectiva (con intención curativa). La cirugía más común es la resección temporal anterior en la epilepsia del lóbulo mesial temporal (del 58% al 73% de pacientes quedan libres de convulsiones a dos años de seguimiento).
2. No son aptos para cirugía resectiva los pacientes con: focos epileptógenos bilaterales o múltiples, inicio de la epilepsia en área elocuente y por ello déficit neurológico postoperatorio inaceptable, foco epileptógeno no identificable, alto riesgo operatorio o con origen tumoral neoplásico maligno. Los pacientes con enfermedades degenerativas o neoplásicas (tumores malignos, vasculitis, esclerosis múltiple) no son aptos; incluso aquellos con tumores no deben ser considerados para cirugía de epilepsia, sino para manejo quirúrgico del tumor como entidad diferente. En pacientes con lesiones duales evaluar la pertinencia de cirugía de epilepsia.
3. Debe proveerse de una adecuada información al paciente, sus familiares y cuidadores sobre los alcances, probabilidades de éxito, riesgos y consecuencias de la intervención seleccionada, ya sea quirúrgica o no.

Alternativas paliativas para pacientes no candidatos a cirugía resectiva para reducir número y severidad de crisis

- Estimulación del nervio vago (VNS) (neuromodulación)

Debe ofrecerse como terapia adyuvante a niños, adolescentes y adultos con convulsiones dominadas por patrones focales o generalizados diagnosticados como ERF y que no son candidatos a cirugía resectiva o cuya cirugía no fue exitosa (NICE). Deben tener como capacidades mínimas: independencia motora (deambulación por sus medios) y nivel cognitivo base (que obedezcan órdenes sencillas) (BPC)

- Dieta cetogénica

Debe ofrecerse a ciertos grupos de niños, adolescentes y adultos, en casos de convulsiones dominadas por patrones focales o generalizadas, para reducir la frecuencia de las convulsiones en casos de ERF que no son candidatos a cirugía resectiva ni a VNS (NICE).

- Callosotomía

Debe ofrecerse a niños, adolescentes y adultos no candidatos a cirugía resectiva, cuando se trate de pacientes con epilepsia atónicas con “drop attacks” (caídas) (NICE).

1. Todos los pacientes con terapia paliativa continuarán durante y después de la misma con manejo farmacológico.
2. La estimulación del nervio vago (VNS) es un procedimiento paliativo con eficacia establecida para ERF y baja incidencia de efectos adversos, que debe ofertarse a los pacientes niños, adolescentes y adultos que no sean adecuados candidatos a cirugía o cuya operación no fue exitosa. Las terapias paliativas tienen como objetivo reducir el número y severidad de las convulsiones, llevando a disminuir el número de muerte súbita inesperada en epilepsia, status epiléptico, traumas severos, visitas a emergencia y hospitalizaciones, incrementando la independencia y calidad de vida. Los parámetros de ajuste del VNS deben ser ajustados de forma individualizada para cada paciente, con un rango entre 0.25 y 3.5 miliamperios; la batería requiere ser reemplazada luego de 5

- a 10 años. Un 30% a 40% de pacientes alcanzan una reducción de sus convulsiones en más de un 50%.
3. La dieta cetogénica (alta en grasas, baja en carbohidratos) es una terapia paliativa que debe ser ofertada de manera preferente a los pacientes ERF niños, adolescentes o adultos con deficiencia del complejo piruvato de carboxilasa o del transportador de glucosa intracerebral que no sean tributarios a cirugía y monitorizada por el especialista tratante (subgrupo recomendado por BPC). La proporción típica de grasa a carbohidrato es de 3:1 a 4:1. En niños, más de un tercio experimentan una reducción de sus convulsiones en más del 50%. La intolerancia es un factor importante de abandono de la terapia, se ha visto en diversas series que sólo un 10% permanecen en la dieta a los 3 a 6 años.
 4. La callosotomía debe ofrecerse a niños, adolescentes y adultos no candidatos a cirugía resectiva, cuando se trate de pacientes con epilepsia atónicas con “drop attacks” (caídas). Hay estudios que demuestran una mejoría general de 60% en lo que es el diario vivir, como en memoria, función del habla, contacto social y el bienestar emocional. Sin embargo, existen estudios que muestran que esta mejoría no es tan significativa e, incluso, puede haber un empeoramiento. Los efectos adversos de la callosotomía están bien descritos en la literatura científica e incluyen: complicaciones quirúrgicas, síndrome de desconexión, problemas de memoria, déficit neuropsicológico, déficit en el lenguaje, y déficit neurológico transitorio o permanente.
 5. Otras técnicas de neuromodulación (estimulación trigeminal, cerebral profunda o del hipocampo) aún se encuentran en fase de investigación.
 6. La junta médica especializada evaluará el nivel cognitivo y de independencia motora, los cuales deben alcanzar un mínimo de suficiencia e independencia para que el paciente sea elegible para estas terapias (BPC).
 7. Ver el flujo de decisiones en el algoritmo (Anexo 1)

6. CONCLUSIONES

- La Epilepsia Resistente a Fármacos (ERF) debe ser precozmente identificada y referida a un centro de tercer nivel para su evaluación
- De confirmarse la condición de ERF, un equipo multidisciplinario entrenado debe definir la posibilidad de cirugía resectiva y comunicarlo adecuadamente al paciente y su familia para su intervención y los riesgos y beneficios de la misma
- Los casos donde no hay opción de cirugía curativa deben pasar a manejo paliativo para tratar de reducir la incidencia y severidad de los episodios convulsivos, siendo la neuromodulación con estimulación del nervio vago y la dieta cetogénica las alternativas con mayor comprobación de eficacia, y en casos seleccionados la callosotomía.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epilepsies: diagnosis and management. NICE Clinical Guideline. Published: 11 January 2012. nice.org.uk/guidance/cg137. Evidence update 2014. Last updated February 2016.
2. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in children and young people in primary and secondary care. NICE October 2004, CG20
3. Evidence-Based Guideline Update: Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Currents*, Vol. 13, No. 6 (November/December) 2013 pp. 297–303.
4. Consenso de las Recomendaciones de Actuación diagnóstica y Terapéutica sobre Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos en España (Consenso RATE-España). *Neurología*. 2012;27(8):481—490.
5. Guidelines for Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics* 2009; 46 (august 17): 681-98
6. Vera C Terra et al. Brazilian League of Epilepsy. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(11):902-906.
7. West S et al. Surgery for epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD010541.
8. Bulacio et al. Candidatos a cirugía de la epilepsia: quiénes y cómo. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2013; 24(6): 1011-1017.
9. Mantilla Borda et al. Callosotomía en el tratamiento de epilepsia resistente. *Univ. Méd. Bogotá (Colombia)*, 52 (4): 431-439, octubre-diciembre, 2011.
10. Dileep R. Nair. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1):157–172.

ANEXO 1

ALGORITMO: MANEJO DE PACIENTES CON EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS (ERF)

