

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la epilepsia en adultos en el marco del enfoque en APS

Informe 001 de 2024

Informe final 100%

Junio 28 de 2024



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

Adriana María Robayo García

Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González

Subdirectora General y de Operaciones

Fabio Alexander Sierra Matamoros

Unidad de síntesis y gestión de tecnologías
en salud

Luis Esteban Orozco Ramírez

Unidad de economía y estudios analíticos

Lorena del Pilar Mesa Melgarejo

Unidad de participación y métodos
cualitativos

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Sierra Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Orozco Ramírez, Luis Esteban. Economista. MSc en economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Segura Sandino, Diana Marcela. Química farmacéutica. Especialista en economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Arce Hernández, Nataly Johana. Enfermera profesional. MSc en epidemiología, especialista en auditoría en salud, especialista en modelos de atención integral en servicios de salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Amaya Arias, Ana Carolina. Psicóloga. MSc en epidemiología clínica, Doctora en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Cortes Palacio, Katherinne María. Médico. Especialización y MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Díaz Báez, David. Odontólogo, MSc en epidemiología. Estudiante de PhD en gestión de la tecnología y la innovación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Pérez Carreño, Juan Guillermo. Médico Cirujano. Magíster en bioética. Magíster en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos en evaluación económica

Basto Pacheco, Sergio Rodrigo. Químico Farmacéutico, MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Bejarano Salcedo, Valeria. Estadística. MSc en Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Huertas Mora, Juliana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Expertos en las tecnologías en salud

Nova Manosalva, Mónica Alexandra. Química farmacéutica. Magíster en Ciencias - Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Profesionales clínicos participantes

Gómez Arias, Betty. Médica cirujana. Especialista en neurología. Subespecialista en epileptología clínica. Magíster en salud pública. Vicepresidenta de la Asociación Colombiana de Neurología 2022-2024 y representante por la ACN al Comité de Expertos de Efectos Adversos asociados con la vacunación del Covid-19 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Bejarano Barragán, Liliana. Médica cirujana. Especialista en medicina familiar. Docente de la Universidad del Valle. Candidata a magíster en salud pública.

Vargas González, Juan Camilo. Médico. MSc en epidemiología clínica. Doctor en epidemiología y bioestadística. Especialista en neurología. Alta especialidad en enfermedad vascular cerebral.

Revisores pares IETS

Alzate Ángel, Juan Carlos. Médico. Magíster en Ciencias Clínicas. Candidato a Doctor en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social

Avellaneda Lozada Paola Astrid. Economista. Especialista en economía y gestión en salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Builes Gutiérrez Aida Maired. Médica y Cirujana Especialista en Epidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y de Protección Social.

Chamorro Velásquez Cindy Lorena. Economista. Magíster en Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y de Protección Social.

D’Pino Franco, María Cristina. Química Farmacéutica. Candidata a Magister en Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud (DMTS). Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Edelberto. Médico y Cirujano, Abogado. Especialista en Administración Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Márquez Llanos Diana Cecilia. Químico farmacéutico. MSc Toxicología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y de Protección Social.

Morán Cortina Gustavo Adolfo. Químico farmacéutico. Especialista en Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Rodríguez Janny Marcela. Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia de la Calidad de los servicios de salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Conflictos de interés

Los autores de este posicionamiento terapéutico declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Alzate Ángel JC, Arce Hernández NJ, Amaya Arias AC, Basto Pacheco SR, Bejarano L, Bejarano Salcedo V, Cortes Palacio KM, Díaz Báez D, Pérez Carreño JG, Gómez B, Huertas Mora JM, Orozco Ramírez LE, Romano Gómez G, Segura Sandino DM, Sierra-Matamoros FA, Vargas González JC. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la epilepsia en adultos en el marco del enfoque de APS. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2024.

Derechos de autor

Los derechos patrimoniales del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales de los colaboradores del IETS, reconocer al IETS como entidad ejecutora, las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, Comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social. Sin embargo, el Ministerio de Salud y Protección Social, autoriza de manera previa la publicación de las creaciones que surjan de la ejecución del contrato únicamente para fines educativos o de investigación.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud.

Fuente de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 1594 de 2023.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401

Bogotá, D.C., Colombia.

<http://www.iets.org.co>

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2024.



Tabla de contenido

Abreviaturas.....	13
Glosario.....	15
1 Introducción	17
2 Generalidades de la condición de salud	19
2.1 Definición	19
2.2 Diagnóstico	19
2.3 Epidemiología y carga de la enfermedad	23
2.4 Historial natural de la enfermedad	25
2.5 Generalidades del tratamiento	30
2.6 Referencias.....	31
3 Alcance y objetivos.....	35
3.1 Alcance	35
3.2 Objetivos.....	35
3.3 Evaluación de efectividad y seguridad.....	36
3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento	39
3.5 Referencias.....	41
4 Evaluación de efectividad y seguridad.....	42
4.1 Metodología	42
4.2 Resultados.....	46
4.3 Referencias.....	75
5 Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características 89	
5.1 Generalidades del grupo terapéutico.....	89
5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico	91
5.3 Mecanismos de acción	96
5.4 Esquemas de dosificación.....	96
5.5 Eventos adversos	103
5.6 Interacciones medicamentosas.....	103
5.7 Información de vigilancia poscomercialización.....	131
5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías	131
5.9 Referencias.....	131
6 Evaluación económica.....	134
6.1 Metodología	134
6.2 Resultados.....	161
6.3 Conclusiones	180
6.4 Referencias.....	183



7	Valoración del posicionamiento terapéutico	186
7.3	Resultados	193
7.3.1	Resultados por experto	193
7.3.2	Resultados generales de la votación informada por expertos	199
7.4	Recomendación de posicionamiento terapéutico	203
7.5	Limitaciones	204
7.6	Conclusiones	206
	Conclusiones Economía	206
7.7	Consideraciones adicionales	207
7.8	Referencias	210



Listado de tablas

Tabla 3-1. Pregunta 1.....	36
Tabla 3-2. Pregunta 2.....	37
Tabla 3-3. Pregunta 3.....	37
Tabla 3-4. Pregunta 4.....	38
Tabla 3-5. Pregunta 5.....	38
Tabla 3-6. Pregunta 6.....	39
Tabla 4-1. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6, 12 y 24 meses	52
Tabla 4-2. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6, 12 y 24 meses	53
Tabla 4-3. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia generalizada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 meses	54
Tabla 4-4. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia generalizada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 Meses.....	55
Tabla 4-5. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 meses ..	56
Tabla 4-6. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 Meses	59
Tabla 4-7. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos (<i>adición o coadyuvante</i>) en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 meses y Reducción 50% de crisis	63
Tabla 4-8. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos (<i>adición o coadyuvante</i>) en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 meses y reducción 50% de crisis.....	64
Tabla 4-9. Comparación de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en adultos con epilepsia indeterminada, generalizada o focal: suspensión del tratamiento debido a eventos adversos	67



Tabla 4-10. P-score de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en adultos con epilepsia indeterminada, generalizada o focal: suspensión del tratamiento debido a eventos adversos	68
Tabla 4-11. Comparación de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes): retardo en el desarrollo fetal y malformación.....	70
Tabla 4-12. P-Score de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes): retardo en el desarrollo fetal y malformación.	71
Tabla 4-13. Comparación de la seguridad de antiepilépticos (adición o coadyuvante) en pacientes adultos con epilepsia generalizada y focal.....	73
Tabla 4-14. P-Score de la seguridad de antiepilépticos (adición o coadyuvante) en pacientes adultos con epilepsia generalizada y focal.	74
Tabla 5-1. Principios activos evaluados según clasificación ATC	92
Tabla 5-2. Indicaciones INVIMA de las tecnologías evaluadas según tipo de epilepsia o población.....	93
Tabla 5-3. Esquemas de dosificación en el tratamiento de epilepsia en adultos	99
Tabla 5-4. Interacciones medicamentosas relevantes de los principios activos evaluados	104
Tabla 5-5. Interacciones entre fármacos antiepilépticos	118
Tabla 6-1. Población objetivo y grupos poblacionales	135
Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por grupo de análisis.....	136
Tabla 6-3. Precios unitarios por unidad mínima de concentración (UMC) para las alternativas terapéuticas evaluadas por forma farmacéutica	151
Tabla 6-4. Precios unitarios por unidad mínima de concentración (UMC) por principio activo	153
Tabla 6-5. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia indeterminada, primera línea de manejo	154
Tabla 6-6. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia generalizada, primera línea de manejo.....	154



Tabla 6-7. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia focal, primera línea de manejo.....	154
Tabla 6-8. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente con primera adición o coadyuvancia en epilepsia generalizada	155
Tabla 6-9. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente con primera adición o coadyuvancia en epilepsia focal.....	155
Tabla 6-10. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por mujer en edad fértil, ya sea que este planeando un embarazo o gestante – primera línea de manejo.....	156
Tabla 6-11. Costo total anual de la monitorización de medicamentos.....	158
Tabla 6-12. Costo total anual del manejo de los eventos adversos.....	158
Tabla 6-13. Utilidades del modelo.....	161
Tabla 6-14. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia indeterminada - monoterapia	165
Tabla 6-15. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia generalizada - monoterapia.....	165
Tabla 6-16. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia focal - monoterapia.....	166
Tabla 6-17. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia focal – adición o coadyuvancia	167
Tabla 6-18. Resultados caso base: epilepsia en mujeres en edad fértil – gestantes o que planean un embarazo.....	167
Tabla 7-1. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 1. En pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? 188	
Tabla 7-2. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 2. En pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? 189	
Tabla 7-3. Resultados de efectividad, seguridad y evaluación económica de la pregunta 3. En Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	189



Tabla 7-4. Resultados de seguridad y costos de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	189
Tabla 7-5. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	190
Tabla 7-6. Resultados de evaluación de seguridad y costo-consecuencia de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	190
Tabla 7-7. Resultados de la votación por experto de la pregunta 1. En pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	193
Tabla 7-8. Resultados de la votación por experto de la pregunta 2. En pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	194
Tabla 7-9. Resultados de la votación por experto de la pregunta 3. En Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	194
Tabla 7-10. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo ACIDO VALPROICO.....	195
Tabla 7-11. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LEVETIRACETAM.....	195
Tabla 7-12. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LAMOTRIGINA.....	196
Tabla 7-13. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo OXCARBAZEPINA	196



Tabla 7-14. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo CARBAMAZEPINA	197
Tabla 7-15. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LACOSAMIDA.	197
Tabla 7-16. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Indeterminada en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	198
Tabla 7-17. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Generalizada en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	198
Tabla 7-18. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Focal en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?	199
Tabla 7-19. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes adultos con diagnóstico de Epilepsia indeterminada.....	199
Tabla 7-20. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de Epilepsia Generalizada primera línea de manejo.	200
Tabla 7-21. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de Epilepsia Focal primera línea de manejo.	200
Tabla 7-22. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada, adición o coadyuvante.....	201
Tabla 7-23. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia Focal, adición o coadyuvante.....	201
Tabla 7-24. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes)	202



Listado de figuras

Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en epilepsia pertenecientes al nivel anatómico N: Sistema nervioso	94
Figura 6-1. Modelo de Márkov para los grupos 1, 2, 3, 4 y 5.....	146
Figura 6-2. Gráfico de tornado Grupo 1.....	169
Figura 6-3. Curva de aceptabilidad Grupo 1.....	170
Figura 6-4. Gráfico de dispersión Grupo 1.....	171
Figura 6-5. Gráfico de tornado Grupo 2.....	172
Figura 6-6. Curva de aceptabilidad Grupo 2.....	173
Figura 6-7. Gráfico de dispersión Grupo 2.....	174
Figura 6-8. Gráfico de tornado Grupo 3.....	175
Figura 6-9. Curva de aceptabilidad Grupo 3.....	176
Figura 6-10. Gráfico de dispersión Grupo 3	177
Figura 6-11. Gráfico de tornado Grupo 5.....	178
Figura 6-12. Curva de aceptabilidad Grupo 5.....	179
Figura 6-13. Gráfico de dispersión Grupo 5	180



Abreviaturas

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
APS	Atención Primaria en Salud
ASIS	Análisis de situación de salud
AT	Adherencia terapéutica
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
BCC	Bloqueadores de canales de calcio
CBZ	Carbamazepina
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CF	Convulsiones febriles
CRMP-2	Proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina
CSA	Crisis sintomática aguda
CSR	Crisis sintomática remota
DEI	Descargas epilépticas interictales
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EE	Estado epiléptico
EEG	Electroencefalografía
EKG	Epilepsia generalizada genética
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés)
ENV	Estimulador del nervio vago
EPNE	Episodios paroxísticos no epilépticos
EFR	Epilepsia farmacorresistente
FAE	Fármaco antiepiléptico
FDA	Administration de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés)
FEMA	Feniletilmalonamida
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GEFS+	Epilepsia genética con crisis febriles plus
GPC	Guía de práctica clínica
IBE	Buró Internacional para la Epilepsia
IC	Intervalo de Confianza
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MAC	Medicamentos anti-crisis
MAE	Medicamento antiepiléptico
MHD	Metabolito monohidroxi de oxcarbazepina
MHRA	Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios
NMDA	N-metil-D-aspartato



OMS	Organización Mundial de la Salud
OXC	Oxcarbazepina
PIBM	Países De Ingresos Bajos y Medios
PICO	Población, Intervención, Comparación, Desenlaces
PT	Posicionamiento terapéutico
RICE	Razón de costo-efectividad incremental
RSL	Revisión sistematizada de literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SNC	Sistema nervioso central
SV2A	Proteína 2A de la vesícula sináptica
UCE	Umbral de costo-efectividad
VPA	Acido Valproico - Valproato



Glosario

Aura: Fenómeno ictal subjetivo u objetivo que un paciente experimenta al inicio de una crisis epiléptica.

Atónica (crisis atónica): este tipo de crisis provoca que los músculos de todo el cuerpo pierdan su consistencia de forma repentina, se relajen y hagan que la persona se caiga al suelo como un peso muerto.

Convulsión: es una alteración repentina e incontrolada de la actividad eléctrica en el cerebro, movimientos musculares involuntarios que se suceden durante algunos tipos de crisis epilépticas.

Criptogénica (epilepsia criptogénica): crisis cuyas causas no logran ser descifradas.

Crisis epiléptica: Aparición transitoria de síntomas y/o signos por una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro.

Generalizada (crisis generalizada): este tipo de crisis empieza en todo el cerebro y provoca la pérdida de conocimiento.

Ictal (periodo ictal): periodo de duración de la crisis epiléptica.

Monoterapia: tratamiento en el que sólo se emplea un único fármaco antiepiléptico.

Neuroimagen: técnica aplicada para la obtención de imágenes del sistema nervioso. Entre estas técnicas destacan los Rayos X y la Tomografía axial computarizada.

Neurotransmisor: mensajeros químicos responsables de la transmisión de mensajes entre una neurona y otra.

PET: también llamada Tomografía por Emisión de Positrones, es un tipo de prueba diagnóstica que permite reconocer la actividad metabólica del cerebro, con el fin de identificar funciones anormales de las neuronas. Es útil para localizar focos epilépticos.

Periodo post-ictal: Síntomas y/o signos que aparecen después de una crisis epiléptica de duración variable: minutos a días.

Pródromo: Fenómeno subjetivo u objetivo que antecede al inicio de una crisis epiléptica en horas o días, como cambios de humor, irritabilidad, ansiedad, malestar, entre otros.

Resonancia magnética: es una técnica no invasiva que se emplea para extraer información sobre la estructura y composición de un cuerpo a través del empleo de ondas y campos magnéticos. Permite observar alteraciones en los tejidos provocados por accidentes, cáncer y otras patologías

Síndrome: conjunto de síntomas y signos que suceden en tiempo y manera relacionados. A diferencia de la enfermedad, un síndrome no tiene por qué tener una etiología o pronóstico común

Tomografía computada: es una técnica diagnóstica comúnmente empleada en medicina. Consiste en la exploración de rayos X que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo. A diferencia de las radiografías, esta prueba obtiene diferentes imágenes tomadas tras la rotación del escáner alrededor del cuerpo.

Vídeo-monitorización Electroencefalográfica: tipo de prueba diagnóstica que engloba la aplicación simultánea de grabaciones en vídeo y encefalogramas de la actividad eléctrica del cerebro para ayudar a identificar los diferentes tipos de crisis epilépticas.

West (síndrome de West): síndrome epiléptico que aparece generalmente durante el primer año de vida. Engloba crisis en flexión o extensión del tronco y de la cabeza y brazos durante un segundo, agrupándose en salvas. Debido al problema cerebral que induce estos espasmos, el niño suele tener retraso psicomotor.

1 Introducción

El posicionamiento terapéutico (PT) es el “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica de fármacos (por ejemplo, agentes antihipertensivos) o una clase de fármaco para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase, para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios y riesgos. El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico del tratamiento de la epilepsia en adultos con enfoque de APS, se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (médicos especialistas en neurología, médico neurólogo subespecialista en epilepsias y médico especialista en medicina familiar; este último perfil apoyó el PT desde la APS, pero no votó en el mismo) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio, En el **Anexo B1** se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

El posicionamiento terapéutico consiste en la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). No obstante, para este PT en particular, dado que no se encontraron indicaciones INVIMA específicas para el tratamiento de epilepsia en embarazo, como estrategia alternativa se revisaron las contraindicaciones de las tecnologías para confirmar la aprobación del uso por parte de la agencia sanitaria en esta población en particular.

Teniendo en cuenta que los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica, para la realización del posicionamiento terapéutico y construcción del respectivo informe se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas.

La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia

que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de los insumos que orienta el ejercicio final de posicionamiento.

Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es, como ya se mencionó, el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país basado en la evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen los siguientes documentos: un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

El objetivo de este estudio se centró en desarrollar un posicionamiento terapéutico enfocado en el tratamiento de la epilepsia en pacientes adultos, centrado especialmente en el ámbito de la atención primaria en salud (APS)¹. Este documento se dirige, en particular, a los profesionales de APS, abarcando a aquellos encargados de la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento de pacientes con: epilepsia indeterminada (primera línea de manejo), epilepsia generalizada (primera línea de manejo o en escenario de adición o coadyuvante), epilepsia focal (primera línea de manejo o en escenario de adición o coadyuvante) y en el tratamiento de paciente adulta con epilepsia en edad en fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). Está igualmente orientado a los profesionales que participan en el seguimiento de estos pacientes, como el personal de enfermería y farmacia, entre otros.

¹ De acuerdo con el artículo 12 de la ley 1438 de 2011, "la Atención Primaria en Salud es la estrategia de coordinación intersectorial que permite la atención integral e integrada, desde la salud pública, la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento, la rehabilitación del paciente en todos los niveles de complejidad a fin de garantizar un mayor nivel de bienestar en los usuarios, sin perjuicio de las competencias legales de cada uno de los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud".

2 Generalidades de la condición de salud

A continuación, se describe la definición, epidemiología, diagnóstico, historia natural y tratamiento de los diagnósticos objeto del actual posicionamiento.

2.1 Definición

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) la epilepsia es una condición del cerebro caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (1). En la clasificación internacional de enfermedades, en su versión 11 (CIE-11) se encuentra dentro de las enfermedades del sistema nervioso, y se define clínicamente como dos o más crisis epilépticas no provocadas separadas por al menos 24 horas, producida por una excitabilidad neuronal aumentada o hipsincrónica (2).

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, afectando a personas de todas las edades, clases sociales, etnias y localizaciones geográficas. Una revisión sistemática de estudios de incidencia entre 1985 y el 2016 reveló que la incidencia acumulada anual de epilepsia fue de 67,77 por 100.000 personas y la tasa de incidencia agrupada era de 61,4 por 100.000 personas/año (IC 95%: 50,7–74,4) (3). Debido a esto, actualmente se considera una prioridad en salud pública a nivel mundial y también en nuestro país.

Para hacer frente a la misma en el año 2010 el gobierno nacional promulgó la Ley 1414, *por la cual se establecen medidas especiales de protección para las personas que padecen epilepsia, se dictan los principios y lineamientos para su atención integral*, con el objeto garantizar la protección y atención integral de las personas que padecen epilepsia (4), compromiso que se ratificó en el Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031, en el que la epilepsia se declara como un evento de interés en salud pública, dentro del componente de salud mental y se propone dentro de las metas que para el 2031 Colombia reduzca en 0,9% los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuidos a epilepsia (5). En este marco de acciones el actual posicionamiento terapéutico pretende aportar en la consecución de este objetivo al brindar una herramienta basada en la evidencia que permita la toma de decisiones en la atención de la epilepsia para seleccionar las mejores alternativas de tratamiento farmacológico, desde la perspectiva de la APS.

2.2 Diagnóstico

2.2.1 Criterios diagnósticos

De acuerdo con la ILAE y la Buró Internacional para la Epilepsia (IBE), para que se considere que una persona cumple criterios para epilepsia, desde un punto de vista clínico y operativo, se deben cumplir cualquiera de las siguientes tres condiciones (1):

1. Al menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) que ocurren con más de 24 horas de diferencia:

Las convulsiones se definen como un conjunto de signos y síntomas que son transitorios y están asociados con una descarga anormal e hipersincrónica de las neuronas corticales; es importante considerar que presentar crisis convulsivas no es un indicador de tener epilepsia, ya que a nivel general, la epilepsia constituye una familia diversa de trastornos que tienen en común una predisposición anormalmente mayor a las convulsiones (6). En este sentido, las convulsiones que asocian a factores transitorios que afectan el cerebro normal y producen una convulsión no se considerarían epilepsia, ya que estas convulsiones se consideran reactivas o “sintomáticas agudas”, ejemplos de estas pueden ser convulsiones asociadas a estados febriles o el síndrome de abstinencia al alcohol (1).

2. Una convulsión no provocada (o refleja) pero con un alto riesgo de recurrencia:

La definición del alto riesgo de recurrencia implica una valoración que permite determinar que el riesgo de sufrir una o más convulsiones consecutivas es alto; la ILAE ha propuesto un umbral de un riesgo mayor al 60% de una recurrencia, esto teniendo en cuenta que este nivel de riesgo indicaría una predisposición duradera a sufrir convulsiones no provocadas con un riesgo comparable al de quienes han tenido dos convulsiones no provocadas. De esta forma, este umbral se definió teniendo en cuenta que excede el nivel del 50% de riesgo de recurrencia encontrado 5 años después de una sola convulsión en un estudio realizado en el Reino Unido (7); sin embargo, se reconoce que este umbral no es preciso y que determinarlo en un paciente en particular no es fácil. Uno de los aspectos que recomiendan considerar en la valoración de este riesgo aumentado es el hallazgo de una electroencefalografía (EEG) anormal.

Si no se cuenta con información clara sobre el riesgo de recurrencia, se recomienda que el diagnóstico se base en la ocurrencia de una segunda convulsión no provocada. Pero si, por el contrario, sí hay información disponible que indique que el riesgo de una segunda convulsión excede lo que generalmente se considera epilepsia (alrededor del 60%), entonces se puede considerar el diagnóstico de esta. Si bien la ILAE reconoce que esta definición puede impactar la medición de la prevalencia e incidencia de la epilepsia, esta actualización se hizo considerando que podría mejorar los resultados de los pacientes al sensibilizar sobre la importancia de considerar el riesgo de recurrencia después de una única convulsión no provocada (1).

3. Tener un diagnóstico del síndrome de epilepsia:

Básicamente este criterio se refiere a que si ya se realizó un diagnóstico de síndrome de epilepsia, se asume que la persona tiene epilepsia aunque su riesgo de convulsiones posteriores sea bajo o que no se produzcan convulsiones conductuales obvias, como en el caso del síndrome de Landau-Kleffner (1).

2.2.2 Tipos de crisis epilépticas

El punto de partida del marco de clasificación de las epilepsias es el tipo de crisis epiléptica. Desde un punto de vista operativo básico la ILAE identifica tres tipos de crisis epilépticas: de inicio focal, de inicio generalizado y de inicio desconocido. Básicamente la clasificación

depende de la determinación del inicio de la crisis, es decir si las manifestaciones iniciales son focales, generalizadas, o si no es posible detectar cómo se dio el inicio se consideran de inicio desconocido (8).

Las crisis epilépticas focales se originan dentro de redes que están limitadas a un hemisferio, ya sea discretamente localizadas o distribuidas de forma más amplia. Las convulsiones focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de convulsión, el inicio ictal es constante de una convulsión a otra, con patrones de propagación preferenciales que pueden afectar el hemisferio ipsilateral o contralateral. De acuerdo con los síntomas o signos que se produce durante la convulsión es posible identificar el área del cerebro, lóbulo o hemisferio implicado en el inicio y la propagación de la convulsión (9).

Las crisis focales pueden darse con o sin conciencia preservada, sin tener en cuenta si se está inmóvil o no; cuando la conciencia está alterada, esta alteración puede ocurrir en cualquier parte del desarrollo temporal de la crisis; esta consideración es importante en tanto impacta la seguridad e independencia en la vida cotidiana. Además de esto, las crisis focales pueden dividirse en aquellas que al inicio presentan signos motores o no motores (sensoriales, cognitivos, emocionales, autonómicos, y detención focal del comportamiento); si se producen ambos tipos de signos, usualmente prevalecen los motores en la denominación del tipo de crisis (8). Algunas convulsiones focales pueden extenderse ampliamente en el cerebro e involucrar redes bilaterales, incluidas estructuras corticales y subcorticales, lo que da resultado a una convulsión tónico-clónica con pérdida del conocimiento, a este tipo de convulsión se le denomina convulsión tónico-clónica focal a bilateral (9).

Por su parte, las crisis generalizadas se originan en algún punto de las redes distribuidas bilateralmente y se activan rápidamente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen toda la corteza cerebral. Aunque podría pasar que al inicio las convulsiones individuales pueden parecer localizadas, la ubicación y la lateralización no son consistentes de una convulsión a otra por lo que se consideran generalizadas. Se clasifican en motoras y no motoras (ausencias); dentro de las motoras se distinguen además aquellas a tónico-clónicas y otras motoras. Las crisis tónica-clónicas se caracterizan por movimientos anormales súbitos, que incluyen rigidez y sacudidas del cuerpo, las motoras incluyen solo tónicas, o solo clónicas, mioclónicas, mioclónicas-atónicas y espasmos epilépticos. Aquellas que son de inicio no motor incluyen las ausencias típicas, atípicas mioclónicas y las ausencias con mioclonía palpebral (9).

Finalmente, en algunos pacientes puede ser complejo clasificar si la crisis es de inicio focal o generalizado, cuando esto ocurre se clasifican como de inicio desconocido; estas a su vez se dividen en motoras (por ejemplo, espasmo epiléptico , tónico-clónico) o no motoras (por ejemplo, parada del comportamiento) (8).

Las crisis convulsivas de inicio desconocido no son lo mismo que las no clasificadas; una convulsión puede no clasificarse debido a información inadecuada o incompleta que permita clasificarla en las categorías focal, generalizada o de inicio desconocido. Esto puede ocurrir



si no fue presenciado al inicio y si los resultados de los estudios (como EEG e imágenes) aún no están disponibles (9).

2.2.3 Clasificación de la Epilepsia

La ILAE propone una clasificación macro para los síndrome de epilepsia en: síndrome de epilepsia generalizada, síndrome de epilepsia focal, síndrome combinado de epilepsia generalizada y focal, y epilepsia desconocida (10).

Una epilepsia generalizada es una epilepsia con crisis generalizadas asociadas, con patrones epileptiformes generalizados de EEG típicos ictales o interictales, que acompañan a los tipos de crisis generalizadas (como la actividad generalizada de ondas puntiagudas), que se entiende que tiene una etiología genética/idiopática, comprendiendo que esto no indica que se hereden o puedan transmitirse de forma directa a la descendencia, ya que la etiología genética puede deberse a una nueva mutación espontánea o la herencia puede ser compleja (9).

Por su parte las epilepsias focales incluyen trastornos unifocales y multifocales, así como crisis que afectan un solo hemisferio. Puede tener hallazgos EEG ictales o interictales típicos que acompañan a las convulsiones focales (como ondas focales agudas o enlentecimiento interictal focal); el EEG interictal suele mostrar descargas focales epileptiformes; pero el diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados del EEG (9).

Algunos pacientes pueden presentar crisis tanto generalizadas como focales, con hallazgos de EEG ictales o interictales que acompañan a ambos tipos de convulsiones, por ejemplo, pacientes con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox Gastaut pueden tener epilepsia combinada generalizada y focal (9). En estos casos, el EEG interictal puede mostrar tanto descargas generalizadas de punta-onda como descargas focales epileptiformes, pero no se requiere actividad epileptiforme para el diagnóstico de este tipo de epilepsia (11).

Aunque no es un subgrupo de clasificación formal, existe un porcentaje considerable de pacientes a quienes se les clasifica en epilepsia indeterminada o desconocida, esto se debe a que establecer el diagnóstico de epilepsia es un desafío, especialmente en los primeros momentos en los cuales se atiende al paciente y en los que el acceso a las pruebas diagnósticas puede ser limitado; es por esto que en los primeros momentos de atención se prefiere muchas veces dejar el estatus de indeterminado, de modo que se pueda clasificar mejor al paciente una vez se ha obtenido la historia clínica completa y los resultados de EEG y estudios de imágenes cerebrales (12). El término “desconocida” se utiliza para indicar que se cumplen los criterios para epilepsia, pero dada la información disponible no se puede determinar si el tipo de epilepsia es focal o generalizada (11).

2.2.4 Síndrome de Epilepsia

Las epilepsias también se pueden organizar (mediante características clínicas y eléctricas comunes de manera confiable) en síndromes de epilepsia. Dichos síndromes tienen una

edad típica de inicio de las convulsiones, tipos específicos de convulsiones y características de EEG y, a menudo, otras características que, cuando se están juntas, permiten el diagnóstico específico del síndrome de epilepsia. La identificación de un síndrome de epilepsia es útil ya que proporciona información sobre qué etiologías subyacentes deben considerarse y qué medicamentos anticonvulsivos podrían ser más útiles. Varios síndromes de epilepsia demuestran un agravamiento de las convulsiones con determinados medicamentos anticonvulsivos, lo que puede evitarse mediante un diagnóstico temprano adecuado del síndrome de epilepsia (10).

Los síndromes de epilepsia presentan además comorbilidades distintivas, como disfunción intelectual y psiquiátrica, junto con resultados específicos en el EEG y en estudios de diagnóstico por imágenes. Sin embargo, es importante enfatizar que un síndrome de epilepsia no tiene una correlación directa con un diagnóstico etiológico y sirve a otros fines, como orientar el tratamiento (11).

2.2.5 Etiología

Las causas de la epilepsia son variadas, pueden ser genéticas, por antecedentes de trauma al nacer, traumatismos cerebrales (traumatismo craneoencefálico o accidentes cerebrovasculares) o infecciones cerebrales. En algunos casos, incluso, no es posible identificar una causa específica (13).

Debido a la mayor comprensión que actualmente se tiene de las etiologías subyacentes de las epilepsias, apoyada por los avances en las neuroimágenes modernas y la realización de pruebas genéticas, ya no se utilizan terminologías como "idiopática", "criptogénica" o "sintomática"; ahora las epilepsias se describen con mayor precisión según sus etiologías subyacentes específicas (10). Los otros seis grupos de clasificación según la etiología son: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida (11).

2.3 Epidemiología y carga de la enfermedad

De acuerdo con una revisión sistemática la prevalencia puntual de epilepsia activa entre 1985 y 2016 fue de 6,38 por 1.000 personas (IC 95%: 5,57–7,30), mientras que la prevalencia de por vida fue de 7,60 por 1.000 personas (IC 95%: 6,17–9,38) (3); sin embargo, la prevalencia de la epilepsia difiere entre países dependiendo de distribución local de los factores de riesgo y etiológicos, del número de crisis en el momento del diagnóstico y de si se considera sólo la epilepsia activa (prevalencia activa) o se incluyen también los casos en remisión (prevalencia a lo largo de la vida) (14). En el estudio de Fiest et al (3), la prevalencia global a lo largo de la vida varió de 8,75 por 1.000 habitantes en los países de ingresos bajos y medios (PIBM) a 5,18 por 1.000 habitantes en los países de altos ingresos; por su parte la mediana de la prevalencia puntual varió de 6,68 (IC 95%: 5,45-8,10) en los PIBM a 5,49 (IC 95%: 4,16-7,26) en los países de altos ingresos.

Por su parte, la incidencia acumulada anual de epilepsia se estimó en 67,77 por 100.000 personas y la tasa de incidencia agrupada fue de 61,4 por 100.000 personas/año (IC 95%: 50,7–74,4) (3). De igual forma, la incidencia no es igual en todas las regiones; la diferencia

es tal que mientras en los países de ingresos altos, se estima que cada año se diagnostican alrededor de 49 de cada 100.000 personas, en los PIBM esta cifra se estima en 139 por cada 100.000 personas (15).

En el estudio realizado para determinar la carga de la epilepsia a nivel mundial, regional y por naciones, se evaluó la carga de la epilepsia en 195 países y territorios entre 1990 y 2016; se encontró que para el 2016 había 45,9 millones de personas con epilepsia en el mundo, de estos, 24 millones (52%) tenían epilepsia idiopática (generalizada) (16).

A nivel general, entre 1990 y 2016 se observó una disminución mundial en el número de muertes relacionadas con la epilepsia; sin embargo, esta reducción no es equiparable entre los países y las menores reducciones se registraron en países con índices sociodemográficos bajos (17). Para el 2016 se presentaron 126.055 muertes relacionadas con la epilepsia y 13,5 millones de AVAD; la prevalencia de epilepsia activa aumentó con la edad, con picos entre los 5 y los 9 años y a partir de los 80 años. La epilepsia idiopática representó el 0,23% (0,22–0,25) de las muertes y el 0,56% (0,48–0,66) de los AVAD por todas las causas (16).

La epilepsia per se no tiene un alto riesgo de mortalidad; sin embargo, las personas con epilepsia tienen un riesgo de muerte mayor al de la población general. Entre las muertes atribuibles a la epilepsia o a las crisis, las causas inmediatas importantes incluyen la muerte súbita inesperada en la epilepsia, el estado epiléptico, las lesiones no intencionadas y el suicidio (14). En los PIBM el estado epiléptico, el ahogamiento, los accidentes de tráfico y la muerte súbita inesperada en epilepsia son las principales causas de muerte prematura en personas con epilepsia (17). La tasa de incidencia de muerte súbita inesperada en la epilepsia es de 1,2 por 1000 personas-año (IC 95%: 0,9-1,5), y oscila entre 1,1 (IC 95%: 0,5-2,3) en los menores de 16 años y 1,3 (IC 95%: 0,9-1,8) en los mayores de 50 años; los principales factores de riesgo de este tipo de muerte son la presencia y la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas, las convulsiones nocturnas y la ausencia de convulsiones (18). Un aspecto importante por considerar es que muchas de estas muertes se pueden prevenir mejorando el acceso a la atención, incluidos el diagnóstico y el tratamiento oportuno, y promoviendo la adherencia al tratamiento.

La epilepsia está catalogada en el país como una enfermedad de alto costo. En el último Análisis de Situación de Salud (ASIS) para Colombia, se encontró que para el año 2021 hubo una leve reducción en las consultas debidas a epilepsia en hombres con un -0,82 p.p. (puntos porcentuales) con respecto al año anterior, mientras que en las mujeres la reducción fue de -0,94 p.p.; abarcando el 10,7% de todas las atenciones en los servicios para el manejo de la salud mental, con total de 193.629 personas atendidas por esta condición. En cuanto a la distribución por regiones, se encontró que la mayor parte de atenciones a esta se dan en la ciudad de Bogotá (16,8%), seguid por Antioquia (9,4%) y Valle del Cauca (8,8%). Finalmente se reportó que entre el 2005 y el 2021 ocasionó 10.848 muertes (19).

De acuerdo con el último estudio publicado de carga de la enfermedad en Colombia, la epilepsia se encuentra entre las primeras veinte causas por AVAD, con una tasa de 3,35



por cada 1.000 habitantes (20). De acuerdo con los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud Mental, realizada en el 2015, en los adultos entre los 18 y 44 años el 1,2% (1,0-1,6) reportó síntomas sugestivos de convulsiones o epilepsia, porcentaje que es similar en adultos mayores de 45 años, también con un 1,2% (IC 95%: 0,9-16) (21).

2.4 Historial natural de la enfermedad

2.4.1 Factores de riesgo para el inicio

Los factores de riesgo para el inicio de la epilepsia son numerosos y tienen varias dimensiones, y existe bastante heterogeneidad entre los estudios que los ha evaluado. Sin embargo, entre los factores de riesgo para la epilepsia la mayoría de los estudios han reportado: consumo de alcohol, historia familiar de epilepsia, historia de convulsiones febriles, infecciones del sistema nervioso central, trauma encefálico y partos pretérmino (22).

2.4.2 Factores pronósticos

Existe poca evidencia sobre la progresión natural de la epilepsia, debido, probablemente, a la tendencia a tratar las crisis epilépticas con tratamiento anticonvulsivo; aun así, algunos estudios observacionales han mostrado que algunos factores disminuyen la probabilidad de remisión terminal: epilepsia sintomática (versus idiopática o desconocida), convulsiones o síndromes (versus generalizada), ondas lentas en el EEG, alta frecuencia de convulsiones, altos niveles de estrés o ansiedad y falta de sueño (22).

2.4.3 Génesis de las crisis epilépticas

Los mecanismos que subyacen a las crisis epilépticas implican una serie de cambios a nivel celular, como la disminución de los mecanismos gabaérgicos, aumento de los mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico y glutámico y una alteración de la conducción transmembrana de los iones sodio y calcio (23). Los neurotransmisores que participan en la generación de las convulsiones pueden ser excitatorios o inhibitorios, los primeros abren canales de sodio y calcio como el glutamato y la acetilcolina, y los inhibidores abren los canales de potasio y de cloruro como el gama-aminobutírico (GABA) (24). Los mecanismos de generación de crisis a nivel celular se relacionan con el aumento de la excitación (iónicos: entrada de Ca y Na; neurotransmisores: glutamato y aspartato), la disminución de la inhibición (iónicos: entrada de Cl y salida de K, neurotransmisores: GABA) y la modulación de la expresión de los genes (receptores de proteínas) (25).

Se han planteado diferentes hipótesis para explicar la génesis de las crisis epilépticas:

Alteraciones neuronales: las neuronas que generan descargas epilépticas tienen la particularidad de producir potenciales de acción de mayor voltaje que las demás neuronas. Ante un estímulo determinado pueden generar "potenciales de acción gigantes", cuya expresión clínica puede ser una crisis epiléptica (25).

Por otra parte, es bien conocido que las neuronas están genéticamente codificadas para generar potenciales de acción ante diferentes estímulos. Sin embargo, si estos no son lo suficientemente intensos, no se logrará generar el potencial. El punto al cual debe llegar el estímulo para generar el potencial de acción se denomina “umbral de la neurona”. Entre más alto sea este, más intenso tendrá que ser el estímulo para generar la descarga. Se ha planteado entonces que las neuronas que generan crisis epilépticas tienen un umbral muy bajo y esto facilita la aparición de crisis (23).

Parte de las estrategias farmacológicas, para controlar esta entidad, es administrar fármacos que incrementan el umbral de las neuronas, u otros que bloquean los canales del calcio, disminuyendo en esta forma la amplitud del potencial de acción.

Alteraciones en los neurotransmisores: el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso es el GABA. A su vez, los principales aminoácidos excitatorios son el ácido glutámico y el aspartato (24).

En la epilepsia podría haber un desequilibrio entre estos neurotransmisores, existiendo un déficit de GABA o un exceso de aminoácidos excitatorios. De hecho, algunos fármacos antiepilépticos actúan incrementando los niveles de GABA y se conocen como medicamentos “gabaérgicos”. Otros medicamentos bloquean la acción de los neurotransmisores excitatorios (26).

Ahora bien, desde el momento en que el paciente presenta una primera crisis epiléptica, el médico debe intentar determinar la etiología de la epilepsia. La epilepsia puede dividirse por etiología en sintomática o secundaria, idiopática con un patrón de herencia y criptogénica. La promoción de la salud y la protección específica que son las medidas preventivas solo se pueden establecer con certeza para un grupo de las epilepsias sintomáticas. El período patogénico es similar para cualquier etiología de la epilepsia, mientras más rápido se establece el diagnóstico y se indica el tratamiento, el pronóstico es mejor y llevará a un manejo en rehabilitación integral (27).

Se han reconocido diversos grupos etiológicos, con hincapié en los que tienen implicaciones para el tratamiento. En general, la primera investigación que se lleva a cabo incluye neuroimágenes, idealmente resonancia magnética si está disponible. Esto le permite al médico determinar si existe una etiología estructural para la epilepsia del paciente. Los otros cinco grupos de etiología son genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida.

La epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica. Las etiologías no son jerárquicas, y la importancia dada al grupo etiológico del paciente puede depender de las circunstancias (28). Por ejemplo, un paciente con esclerosis tuberosa tiene una etiología tanto estructural como genética. La etiología estructural es crítica para la cirugía de epilepsia, mientras que la etiología genética es clave para el asesoramiento en genética y la consideración de nuevas terapias tales como los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

Etiología estructural: por etiología estructural se hace referencia a anomalías visibles en la neuroimagenología estructural, en la que la evaluación electroclínica y los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes conducen a una presunción razonable de que la anomalía en las imágenes es la causa probable de las crisis del paciente. Las etiologías estructurales pueden ser adquiridas (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos e infecciones) o genéticas (como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical). Si bien existe una base genética relacionada con dichas malformaciones, la correlación estructural sustenta el diagnóstico de epilepsia. La identificación de una lesión estructural sutil requiere estudios de resonancia magnética apropiados que sigan protocolos específicos para la epilepsia (29).

Existen asociaciones bien reconocidas dentro de las epilepsias con etiología estructural. Estas incluyen el resultado relativamente frecuente de crisis del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo. Otras asociaciones clave incluyen crisis gástricas con hamartoma hipotalámico, síndrome de Rasmussen y síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia. Reconocer estas asociaciones es importante para garantizar que los estudios de diagnóstico por imágenes del paciente se examinen cuidadosamente a fin de verificar si presentan anomalías estructurales específicas. Esto, a su vez, pone de relieve la necesidad de tener en cuenta la cirugía de la epilepsia si el tratamiento del paciente no da resultado (30).

La base subyacente para una anomalía estructural puede ser genética o adquirida, o ambas. Por ejemplo, la polimicrogiria puede ser consecuencia de mutaciones en genes como el GPR56 o adquirida, derivada de una infección por citomegalovirus intrauterino (31). Entre las causas estructurales adquiridas se incluyen la encefalopatía hipóxica-isquémica, traumatismo, infección y accidente cerebrovascular. Cuando una etiología estructural tiene una base genética bien definida (como el complejo de esclerosis tuberosa, causado por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 que codifican la hamartina y la tuberina, respectivamente), se pueden utilizar ambos términos, etiología estructural y genética.

Etiología genética: el concepto de epilepsia genética es la consecuencia directa de una mutación genética conocida o presunta en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las epilepsias relacionadas con una etiología genética son muy diversas y, en la mayoría de los casos, aún se desconocen los genes subyacentes.

En primer lugar, la inferencia de una etiología genética puede basarse únicamente en los antecedentes familiares de un trastorno autosómico dominante. Por ejemplo, en el síndrome de epilepsia neonatal familiar benigna, la mayoría de las familias presentan mutaciones de uno de los genes del canal de potasio, KCNQ2 o KCNQ3 (32). Por el contrario, en el síndrome de epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, actualmente solo se conoce la mutación subyacente en una pequeña proporción de personas (30).

En segundo lugar, la investigación clínica puede sugerir una etiología genética en poblaciones con el mismo síndrome, como epilepsia ausencia infantil o epilepsia mioclónica juvenil. La evidencia de una base genética proviene de estudios elegantes como los

estudios de gemelos de Lennox en la década de 1950 y los estudios de agregación familiar (33,34).

En tercer lugar, puede haberse identificado una base molecular, que puede implicar un solo gen o una variante del número de copias de mayor efecto. Cada vez son más los pacientes con anomalías genéticas conocidas causantes de epilepsias tanto graves como leves. La genética molecular ha permitido identificar la mutación causal en un gran número de genes de la epilepsia, que se originan con mayor frecuencia *de novo*, en el 30-50% de los niños con encefalopatías evolutivas y epilépticas severas (35).

El ejemplo más conocido es el síndrome de Dravet, en el que más del 80% de los pacientes presentan una variante patogénica del gen SCN1A. Cabe destacar que una etiología monogénica puede causar un espectro de epilepsias de leves a severas, como las mutaciones del gen SCN1A, que están asociadas con el síndrome de Dravet y la epilepsia genética con crisis febriles plus (GEFS+), y puede tener implicaciones para el tratamiento (28,29). Comprender el espectro fenotípico asociado con mutaciones de un gen específico es fundamental, ya que el hallazgo de una mutación en un gen específico por sí solo puede no permitir la predicción del resultado. La interpretación de su relevancia debe considerarse en el contexto de la presentación electro clínica. Así, hasta la fecha, la mayoría de los genes presentan heterogeneidad fenotípica y la mayoría de los síndromes presentan heterogeneidad genética.

Cuando la epilepsia responde a una herencia compleja, lo que implica múltiples genes con/sin contribución de factores ambientales, se pueden identificar variantes de susceptibilidad que contribuyen a causar la epilepsia pero que no son suficientes por sí solas para causarla (25,36). En este contexto, es posible que no existan antecedentes familiares de crisis debido a que otros miembros de la familia no presentan suficientes variantes genéticas de la epilepsia para verse afectados.

Es importante subrayar que lo genético no equivale a lo hereditario. Se está identificando un número creciente de mutaciones *de novo* tanto en epilepsias severas como en epilepsias leves (36). Esto significa que el paciente presenta una nueva mutación que se ha originado en él, y por lo tanto es poco probable que tenga antecedentes familiares de crisis y no haya heredado la mutación genética. Sin embargo, este paciente puede tener ahora una forma de epilepsia hereditaria. Por ejemplo, si la persona tiene una mutación dominante *de novo*, su descendencia tendrá un riesgo del 50% de heredar la mutación. Esto no significa necesariamente que sus hijos tengan epilepsia, ya que su expresión dependerá de la penetrancia de la mutación.

Los pacientes pueden ser mosaicos para una mutación. Esto significa que tienen dos poblaciones de células, una de las cuales presenta la mutación y la otra el alelo de tipo silvestre (normal). El mosaicismo puede afectar la gravedad de su epilepsia, con tasas más bajas de mosaicismo que ocasionan una gravedad más leve de la epilepsia, tal como se demuestra en los estudios del gen SCN1A (26).

Una etiología genética no excluye la contribución de factores medioambientales. Se acepta ampliamente que los factores ambientales contribuyen a la aparición de los trastornos convulsivos. Por ejemplo, muchas personas con epilepsia son más propensas a presentar crisis con privación del sueño, estrés y enfermedades. La etiología genética se refiere a una variante (mutación) patogénica de efecto significativo en la causa de la epilepsia de la persona.

Etiología infecciosa: el concepto de etiología infecciosa remite al resultado directo de una infección conocida en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. La etiología infecciosa hace referencia a un paciente que tiene epilepsia en lugar de un paciente que tiene crisis que se producen en el contexto de una infección aguda como la meningitis o la encefalitis. Algunos ejemplos comunes en regiones específicas del mundo incluyen neurocisticercosis, tuberculosis, VIH, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas como el virus del Zika y el citomegalovirus. Estas infecciones en ocasiones tienen una correlación estructural. La etiología infecciosa tiene implicaciones específicas en el tratamiento. Una etiología infecciosa también puede referir al desarrollo posinfeccioso de la epilepsia, como la encefalitis viral que provoca crisis después de la infección aguda (37).

Etiología metabólica: diversos trastornos metabólicos se asocian con la epilepsia. Esta área se está ampliando, y cada vez se comprende mejor el espectro fenotípico. El concepto de epilepsia metabólica se utiliza para designar el resultado directo de un trastorno metabólico conocido o presunto en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las causas metabólicas hacen referencia a un defecto metabólico bien definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en todo el organismo como porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. En muchos casos, los trastornos metabólicos presentan un defecto genético. Es probable que la mayoría de las epilepsias metabólicas tengan una base genética, pero algunas pueden ser adquiridas, como la deficiencia cerebral de folato. La identificación de las causas metabólicas específicas de la epilepsia es de suma importancia debido a las implicaciones para tratamientos específicos y para la potencial prevención del deterioro intelectual (37).

Etiología inmunitaria: el concepto de epilepsia autoinmune se refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Recientemente se ha reconocido una gama de epilepsias autoinmunes con presentaciones características tanto en adultos como en niños (37). Puede conceptualizarse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos. El diagnóstico de estas encefalitis autoinmunes está aumentando rápidamente, en especial con un mayor acceso a las pruebas de anticuerpos. Entre los ejemplos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1 (24). Con el surgimiento de estas entidades, este subgrupo etiológico merece una categoría específica, en particular dadas las implicaciones del tratamiento con inmunoterapias dirigidas.



Etiología desconocida: significa que todavía no se conoce la causa de la epilepsia. Sigue habiendo muchos pacientes con epilepsia cuya causa se desconoce. En esta categoría no es posible establecer un diagnóstico específico aparte de la semiología electro clínica básica como la epilepsia del lóbulo frontal. El grado en que se puede determinar una causa depende del grado de evaluación disponible para el paciente. Esto difiere según los diferentes países y contextos de atención médica y es de esperar que la situación mejore con el tiempo en los países de escasos recursos (25).

2.5 Generalidades del tratamiento

El objetivo del tratamiento antiepiléptico es el control completo de las crisis, sin efectos secundarios por la medicación, asegurando una buena calidad de vida. El tratamiento constituye uno de los grandes retos de los médicos porque se tiene que elegir el fármaco más apropiado para cada tipo de paciente, tomando en cuenta su edad, sexo, su tipo de crisis epilépticas, las interacciones del medicamento con la salud general del paciente y la experiencia individual (38,39). Para la realización de este se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica nacionales o internacionales vigentes.

Una vez indicado el tratamiento farmacológico, en el momento de elegir un Medicamento anti-crisis (MAC), se debe tener en cuenta el tipo de crisis que se quiere tratar, las enfermedades concomitantes o comorbilidad y el tratamiento habitual del paciente. En el momento de indicar un tratamiento antiepiléptico oral, la evidencia apoya el inicio en monoterapia desde dosis bajas, incluso menores a las descritas en la ficha técnica del fármaco. Así, los estudios sobre efectividad de algunos MAC indican que la mitad de los pacientes que inician el tratamiento controlan sus crisis con monoterapia y con dosis bajas (35). El empleo de dosis bajas y reevaluar la respuesta terapéutica evita el sobretratamiento y, de forma tangible, permite una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento. La titulación controlada contribuye a minimizar los efectos adversos dosis-dependientes, los más frecuentes, que en su mayoría se producen en esta fase de tratamiento. En el adulto mayor, la dosis inicial baja es especialmente importante debido al metabolismo enlentecido con riesgo de intolerancia, y a que la dosis necesaria de mantenimiento, con frecuencia, es menor a la requerida en edades menores (34).

La respuesta terapéutica varía dependiendo del tipo, la causa y los otros factores de las crisis. Además de la edad, el sexo, la variabilidad genética, las comorbilidades y las interacciones con otros fármacos, influyen en el metabolismo de los fármacos, afectando tanto a la titulación ideal como a la estabilidad posterior de niveles séricos (31). En el caso de politerapia con MAC, los efectos adversos dosis-dependientes de tipo neurológico (mareo, inestabilidad, diplopía, etc.) estarán relacionados con la suma de carga de dosis, además de susceptibilidad individual, por lo que, además de evitar combinaciones de MAC de similar perfil, la titulación del nuevo fármaco a añadir debe ser más lenta (40). El aumento de dosis se hará de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones establecidas para cada MAC.

La descripción de los principios activos indicados en epilepsia que hacen parte del posicionamiento terapéutico, así como sus características principales y su clasificación ATC se puede consultar en el numeral 5 de este documento.

2.6 Referencias

1. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11) [Internet]. Licencia de Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO (CC BY-ND 3.0 IGO).; 2019. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11>.
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
4. República de Colombia. Ley 1414 de 2010: Por la cual se establecen medidas especiales de protección para las personas que padecen epilepsia, se dictan los principios y lineamientos para su atención integral. [Internet]. 1414 de 2010. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IGUB/ley-1414-2010.pdf>
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1035 del 2022: Por el cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 [Internet]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_ad_Nuevo/Resoluci%c3%b3n%20No.%201035%20de%202022.pdf
6. McWilliam M, Al Khalili Y. Idiopathic (Genetic) Generalized Epilepsy. [Updated 2023 Sep 19]. En: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546611/>
7. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):317-22.
8. Fisher RS, Cross H, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
9. International League Against Epilepsy. Epilepsy Diagnosis. [citado 24 de enero de 2024]. *Diagnostic Manual Epilepsy*. Disponible en: <https://epilepsydiagnosis.org/>



10. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74.
11. De La Ilae D. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
12. McInnis RP, Ayub MA, Jing J, Halford JJ, Mateen FJ, Westover MB. Epilepsy diagnosis using a clinical decision tool and artificially intelligent electroencephalography. *Epilepsy Behav*. 2023;141:109135.
13. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo del mhGAP: Programa de acción para superar las brechas en salud mental (mhGAP). 2020;
14. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
15. WHO. Epilepsy: Fact sheets. 2023 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
16. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(4):357-75.
17. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low-and middle-income countries. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106949.
18. WHO, ILAE. Epilepsy: a public health imperative [Internet]. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 219d. C. [citado 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>
19. Ministerio de Salud y de la Protección Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2022 [Internet]. Dirección de Epidemiología y Demografía; 2022 [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2022.pdf>
20. Rodríguez-García J, Peñaloza-Quintero RE, Amaya-Lara JL. Estimación de la carga global de enfermedad en Colombia 2012: nuevos aspectos metodológicos. *Rev Salud Pública*. 2017;19:235-40.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Salud Mental 2015 [Internet]. 2015 [citado 25 de enero de 2024]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/ODC/Publicaciones/Publicaciones/CO031102015-salud_mental_tomol.pdf



22. Walsh S, Donnan J, Fortin Y, Sikora L, Morrissey A, Collins K, et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *NeuroToxicology*. julio de 2017;61:64-77.
23. EPILEPSIA [Internet]. [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74501999000200007
24. Castellanos RG, Barrios Peralta E, Suarez J, Nariño D. Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento. *Acta Neurológica Colomb*. 1 de enero de 2017;33(3):199-210.
25. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. abril de 2005;46(4):470-2.
26. 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. *Epilepsia*. junio de 2010;51(6):1069-77.
27. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. junio de 2022;63(6):1443-74.
28. Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 21 de julio de 2016;1(1-2):37-44.
29. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*. abril de 2010;51(4):718-20.
30. The genetics of epilepsy - PubMed [Internet]. [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20287556/>
31. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. julio de 2015;56(7):1071-80.
32. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 10 de mayo de 2016;86(19):1834-42.
33. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/310720>



34. Piccenna, L., O'Dwyer, R., Leppik, I., Beghi, E., Giussani, G., Costa, C., Kwan, P. (2023). Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*, 64(3), 567-585..
35. Gómez-Alonso J, Bellas-Lamas P. [The new International League Against Epilepsy (ILAE) classification of epilepsies: a step in the wrong direction?]. *Rev Neurol*. 1 de mayo de 2011;52(9):541-7.
36. Reséndiz-Aparicio JC. Guías clínicas del Programa Prioritario de Epilepsia del Sector Salud, México. *Rev Mex Neurocienc*. 7 de febrero de 2023;20(2):2376.
37. Epilepsy [Internet]. [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
38. Lüders HO, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Devereaux M, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*. marzo de 2012;53(3):405-11
39. Elza Márcia Targas Yacubian, Guilca Contreras-Caicedo, Loreto Ríos-Pohl. Tratamiento farmacológico de las epilepsias [Internet]. *Leitura Médica Ltda*; 2014. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/tratamientofarmacologico-alade.pdf>
40. Lüders HO, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Devereaux M, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*. marzo de 2012;53(3):405-11.

3 Alcance y objetivos

3.1 Alcance

El alcance del posicionamiento terapéutico se estableció mediante un proceso secuencial que abarcó la revisión exhaustiva de GPC a nivel nacional e internacional, un análisis detenido de la literatura científica relevante, y una evaluación crítica llevada a cabo por expertos clínicos. Este proceso tuvo como finalidad definir los elementos fundamentales para el posicionamiento.

Este posicionamiento terapéutico se enfocó en el tratamiento farmacológico para el manejo de la epilepsia en adultos, con enfoque de APS, a partir de los medicamentos que cuenten con la indicación específica aprobada en Colombia para esta condición por el ente regulador, INVIMA. Para definir si las intervenciones aplican en APS se contó con la participación de expertos especialistas incluyendo un médico especialista en medicina familiar, un médico especialista en neurología y un médico especialista en neurología y en epilepsia; así mismo, fueron invitados a las mesas de trabajo a los funcionarios del MinSalud, que participaron en los paneles y mesas de trabajo en calidad de observadores.

Se propuso realizar 6 subgrupos de análisis de posicionamiento terapéutico para el presente ejercicio, correspondientes a los siguientes subgrupos, y basados en las diferencias que pueden surgir en el manejo individualizado de los pacientes, según sus características clínicas, indicaciones y contraindicaciones de diferentes grupos farmacológicos:

- Paciente adulto con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo
- Paciente adulto con epilepsia generalizada, primera línea de manejo
- Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo
- Paciente adulto con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante
- Paciente adulto con epilepsia focal, adición o coadyuvante
- Paciente adulta con epilepsia edad en fértil (ya sea que esté planeando un embarazo o gestante)

El enfoque del presente posicionamiento terapéutico será desarrollado específicamente en el marco del cuidado en salud con enfoque en APS.

3.2 Objetivos

Desarrollar un posicionamiento terapéutico para el manejo de la epilepsia, en pacientes adultos, dirigido al cuidado en salud con enfoque en APS.

3.3 Evaluación de efectividad y seguridad

3.3.1 Pregunta de investigación de efectividad y seguridad

Las preguntas de investigación surgieron a partir de una revisión bibliográfica preliminar que abarcó guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones sistemáticas de la literatura (ver **Anexo A**. PICO inicial). Las preguntas fueron consultadas, discutidas y refinadas con expertos en el área temática (**Anexo B**).

Las preguntas propuestas fueron sometidas a discusión con los expertos clínicos que participarán en el posicionamiento terapéutico. También se llegó a acuerdos sobre los desenlaces, los cuales en todos los casos fueron considerados críticos (**Anexo C**). Las preguntas derivadas se presentan a continuación en la estructura PICO:

Tabla 3-1. Pregunta 1

Componente	Descripción	
Población	Paciente adulto con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo	
Intervención	Primer medicamento en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico – Valproato • Fenobarbital • Lamotrigina • Levetiracetam • Primidona • Topiramato 	
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3-2. Pregunta 2

Componente	Descripción	
Población	Paciente adulto con epilepsia generalizada en primera línea de manejo	
Intervención	Primer medicamento en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico - Valproato • Fenobarbital • Lamotrigina • Levetiracetam • Primidona • Topiramato • Etosuximida² 	
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3-3. Pregunta 3

Componente	Descripción	
Población	Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo	
Intervención	Primer medicamento en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico • Carbamazepina • Fenitoína • Lacosamida • Lamotrigina • Levetiracetam • Oxcarbazepina • Topiramato 	
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad

Fuente: elaboración propia.

² La etosuximida se encuentra en el país bajo la modalidad de medicamento vital no disponible. Actualmente, no cuenta con registros sanitarios INVIMA en estado de comercialización.



Tabla 3-4. Pregunta 4

Componente	Descripción	
Población	Paciente adulto con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante	
Intervención	Medicamento de primera adición: <ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico – Valproato • Clobazam • Clonazepam • Fenitoína • Fenobarbital • Etosuximida ³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lacosamida • Lamotrigina • Levetiracetam • Primidona • Topiramato
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3-5. Pregunta 5

Componente	Descripción	
Población	Paciente adulto con epilepsia focal, adición o coadyuvante	
Intervención	Medicamento de primera adición: <ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico – Valproato • Brivaracetam • Carbamazepina • Clobazam • Clonazepam • Fenitoína • Fenobarbital • Gabapentina 	<ul style="list-style-type: none"> • Lacosamida • Lamotrigina • Levetiracetam • Oxcarbazepina • Pregabalina • Primidona • Topiramato
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad

Fuente: elaboración propia.

³ La etosuximida se encuentra en el país bajo la modalidad de medicamento vital no disponible. Actualmente, no cuenta con registros sanitarios INVIMA en estado de comercialización

Tabla 3-6. Pregunta 6

Componente	Descripción	
Población	Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes)	
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam • Etosuximida • Fenobarbital • Primidona • Gabapentina • Pregabalina 	<ul style="list-style-type: none"> • Acido Valproico – Valproato • Carbamazepina • Clonazepam • Lamotrigina • Levetiracetam • Oxcarbazepina
Comparación	Entre las mismas moléculas	
Desenlaces	Efectividad Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 6 meses libre de crisis • 1 año libre de crisis • 2 años libre de crisis • 5 años libre de crisis • Número de crisis anuales • Calidad de vida 	Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo a la falla por falla en eficacia • Tiempo a la falla por evento adverso mayor • Toxicidad • Teratogenicidad
Subgrupos de análisis:	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente adulto con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo • Paciente adulto con epilepsia generalizada, primera línea de manejo • Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo • Paciente adulto con Epilepsia generalizada, adición o coadyuvante • Paciente adulto con Epilepsia focal, adición o coadyuvante 	

Fuente: elaboración propia.

3.4 Criterios de exclusión para el posicionamiento

3.4.1 Población no incluida

No fue objeto de este PT la población pediátrica, ya que requieren consideraciones propias de la edad y condiciones clínicas diferenciales respecto al manejo en adultos.

Asimismo, los pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut o Síndrome de Dravet tampoco fueron objeto del presente PT, dado que, el tratamiento de estos síndromes es altamente especializado y personalizado, las terapias dirigidas a estos síndromes presentan complejidades que limitan la generalización de los resultados del PT a estos grupos, debido a la variabilidad en las respuestas al tratamiento y las necesidades específicas de manejo clínico.

Tampoco se incluyó población diagnosticada con epilepsia refractaria, debido a que el tratamiento de este grupo de pacientes debe hacerse de manera individualizada teniendo en cuenta los tratamientos previos, la posible etiología o causa de la refractariedad, la historia médica, la respuesta a los tratamientos, los patrones de refractariedad, las comorbilidades, la naturaleza multifactorial de la farmacorresistencia y que en algunos de estos casos el tratamiento depende de otras opciones no farmacológicas (cirugía, dieta cetogénica, estimulación eléctrica, terapia génica, etc.) (1,2). En este sentido no se puede llegar a una “generalizabilidad” de un tratamiento que aplique para todos los casos de

pacientes con epilepsia refractaria; y, por tanto, no es viable llevar a cabo un ordenamiento de las moléculas disponibles y autorizadas en el país, puesto que la elección de las mismas dependerá de las características clínicas de cada caso particular.

3.4.2 Intervenciones no incluidas

- Se excluyeron todas las tecnologías que no cuentan con registros sanitarios vigentes e indicación INVIMA específica para cada una de las condiciones de salud de estudio.
- **Carbamazepina:** No se incluye en las **preguntas 1, 2 y 4** a pesar de presentar una indicación INVIMA amplia (anticonvulsivante) dado que según el concepto de expertos clínicos en la práctica solo se utiliza en epilepsia focal.
- **Cannabidiol:** No se incluye en el actual PT dado que la indicación INVIMA es específica para población Lennox-Gastaut y Dravet (poblaciones no incluidas).
- **Fenobarbital:** No se incluye en la **pregunta 3** a pesar de presentar una indicación INVIMA amplia (anticonvulsivante) dado que según el concepto de expertos clínicos en la práctica no se utiliza en primera línea como monoterapia para epilepsia focal.
- **Flunarizina:** No se incluye en el actual PT dado que la indicación INVIMA es específica para población con epilepsia refractaria (población no incluida).
- **Perampanel:** No se incluye en el actual PT dado que para el momento de la ejecución del actual ejercicio PT no se comercializa en el país porque no cuenta registros sanitarios activos.
- **Primidona:** No se incluye en la **pregunta 3** a pesar de presentar una indicación INVIMA amplia (anticonvulsivante) dado que según el concepto de expertos clínicos en la práctica no se utiliza en primera línea como monoterapia para epilepsia focal.
- **Gabapentina:** No se incluye en la **pregunta 4** a pesar de presentar dentro de la indicación INVIMA indicación para "...crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales... y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas secundarias..." dado que según el concepto de expertos clínicos en la práctica no se utiliza como adición para epilepsia generalizada.
- **Oxcarbazepina:** No se incluye en la **pregunta 4** a pesar de presentar indicación INVIMA en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas dado que según el concepto de expertos clínicos en la práctica no se utiliza como adición para la epilepsia generalizada.
- **Rufinamida:** No se incluye en el actual PT dado que la indicación INVIMA es específica para población Lennox-Gastaut (Población no incluida).
- **Vigabatrina:** No se incluye en el actual PT dado que la indicación INVIMA es específica para población con epilepsia refractaria (Población no incluida).
- En la **pregunta 6** no se incluyen tecnologías que a pesar de tener indicación INVIMA para epilepsia presentan contraindicaciones en el registro sanitario para población gestante (Fenitoína, flunarizina, lacosamida, topiramato, vigabatrina, clobazam).

3.4.3 Desenlaces no incluidos

No serán considerados los desenlaces identificados durante el panel de expertos como "importantes, pero no críticos" o clasificados como "no importantes" para la toma de



decisiones (ver **Anexo C**); en este caso: “seis meses libres de crisis” y “tiempo a la falla por cualquier causa”.

3.5 Referencias

1. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. Barker EL, editor. *Pharmacol Rev.* julio de 2020;72(3):606-38.
2. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front Neurol.* 6 de julio de 2017;8:301.

4 Evaluación de efectividad y seguridad

4.1 Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura basándose en las preguntas detalladas en la sección 3.3. Inicialmente, esta búsqueda se centró en identificar y seleccionar revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis y metaanálisis en red, publicados en los últimos cinco años y que presentaran un bajo riesgo de sesgo, que abordaran efectivamente las preguntas planteadas. Paralelamente, la metodología de búsqueda incluyó la identificación de estudios primarios, específicamente Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), sin restricción de fecha de publicación.

Frente a la ausencia de RSL y ECA que abarcaran la población adulta con epilepsia en edad fértil, ya sea en planeación de embarazo o durante la gestación, se procedió a realizar una nueva búsqueda dirigida a estudios observacionales de cohorte.

Posteriormente, se procedió a evaluar el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados y a realizar una síntesis cualitativa de la evidencia. Dado el limitado número de estudios con comparaciones directas entre las tecnologías evaluadas fueron desarrollados metaanálisis de *novo* en red (MAR) para todas las subpoblaciones de análisis.

4.1.1 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.1.1.1 Criterios de elegibilidad

4.1.1.1.1 Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes adultos, de cualquier sexo, con diagnóstico de epilepsia indeterminada (primera línea de manejo), epilepsia generalizada (primera línea de manejo o en escenario de adición o coadyuvante) o epilepsia focal (primera línea de manejo o en escenario de adición o coadyuvante), también fueron incluidas estudios que abordaron pacientes adultas con epilepsia en edad en fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes).

Tipo de intervención

Se incluyeron los medicamentos presentados en la Tabla 3-1, Tabla 3-2, Tabla 3-3, Tabla 3-4, Tabla 3-5 y Tabla 3-6; los cuales tienen aprobación por el INVIMA para el tratamiento de epilepsia indeterminada, focal o generalizada y que aplican para cada una de las condiciones de salud descritas en el tipo de participantes.



Comparador

Se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención. En los casos en que no se disponía de estudios cabeza a cabeza para comparar la efectividad y seguridad entre esos tratamientos, se incluyeron estudios que usaron placebo solamente con el objetivo de hacer comparaciones indirectas (por ejemplo, en los metaanálisis en red) caso en el cual podrían actuar como puentes en las redes de evidencia.

Tipos de desenlaces

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como críticos. La selección final y el proceso de calificación de los desenlaces se describe en el **Anexo C**.

4.1.1.2 Criterios de exclusión

Documentos publicados en idiomas diferentes al español e inglés y las condiciones descritas en el apartado 3.4.

4.1.1.3 Fuentes de información

Las búsquedas sistemáticas de la literatura se realizaron de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de Elsevier (www.embase.com)
- Se accedió a Embase a través de Elsevier (www.embase.com)
- Se accedió a Cochrane Library a través de Ovid (<https://ovidsp.ovid.com>)
- Se accedió a LILACS a través del Portal Regional de la BVS (<https://bvshalud.org/es/>)

4.1.1.4 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de las preguntas de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (2). En el **Anexo D** se presentan los términos y las estrategias de búsquedas empleadas.

4.1.2 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización. La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de cuatro revisores independientes en dos grupos de evaluación; los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Para la selección definitiva de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración PRISMA (3). Adicionalmente, cada uno de los artículos fue leído y revisado por el experto clínico del grupo desarrollador (medico, neurólogo y epidemiólogo), basándose en la revisión del texto completo para determinar la población incluida en cada estudio.

Lo anterior debido a las modificaciones en la clasificación de la epilepsia a lo largo del tiempo, se tomaron algunas precauciones adicionales para la selección y clasificación final de los estudios para cada pregunta objeto del posicionamiento. Aunque el título pudiera indicar una posible población relevante a incluir o excluir del PT. La certeza sobre la clasificación según las indicaciones actuales de la ILAE solo se obtuvo tras validar la metodología de los estudios potencialmente relevantes y cotejarla con expertos clínicos. Esto fue particularmente relevante en clasificaciones complejas como la diferenciación entre epilepsia refractaria/resistente y de primera adición.

En algunos artículos publicados, aunque el enunciado del título o en su contenido se puede emplear el termino refractariedad, al evaluar textos completos se encontró que habían incluido pacientes que correspondían a las preguntas de investigación. En consecuencia, fueron considerados con el aval de los expertos clínicos para responder principalmente las preguntas de adición.

4.1.3 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente, por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras una previa estandarización y extracción piloto realizada en una muestra inicial de los artículos. Se realizó consenso entre los revisores en los casos donde se presentaron diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación

- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación
- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto.

4.1.4 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante las herramientas de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (4) para cada tipo de estudio. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor. Para los estudios de cohortes se emplearon las listas de chequeo de la organización Joanna Briggs Institute.

4.1.5 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE Working Group, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se clasificó en: alta, moderada, baja y muy baja (5,6). Cuando se realizó un metaanálisis en red (MAR), se utilizó la aproximación GRADE para metaanálisis en red y se resumieron los resultados de cada desenlace de acuerdo con Yepes et al 2019 (7).

4.1.6 Síntesis de la evidencia

Para la síntesis de la evidencia, se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y de comparaciones directas evaluadas en los mismos. La información de cada estudio se describe por medio de tablas de hallazgos de los estudios incluidos con las variables presentadas en el apartado 4.1.3.

Dada la necesidad de comparar y sintetizar las múltiples moléculas usadas en diferentes estudios, y ante la posible ausencia de estudios de comparaciones directas entre y para la totalidad de las tecnologías evaluadas en cada una de las diferentes preguntas definidas en el alcance del actual PT, metodológicamente se considera utilizar el metaanálisis de *novo* en red en los diferentes escenarios, como una herramienta que permite una evaluación completa de la evidencia disponibles y puede proporcionar estimaciones más precisas sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos.

Además, se describe la información para cada una de las comparaciones encontradas mediante la tabla de hallazgos (**anexo I**) previamente mencionada y por medio de los



perfiles de evidencia GRADE para las comparaciones correspondientes a los desenlaces de efectividad y seguridad.

4.1.7 Construcción del metaanálisis

Los MAR se ejecutaron de la siguiente manera: se generó un diagrama de red para evaluar la posibilidad de realizar este metaanálisis, seguido de un análisis de transitividad comparando las poblaciones, intervenciones, diseños de estudio y otros posibles modificadores del efecto. Se procedió a realizar el MAR usando una aproximación frecuentista, estimando el metaanálisis por máxima verosimilitud restringida. Para evaluar el supuesto de consistencia se empleó el modelo de interacción diseño por tratamiento de Higgins (8).

Finalmente se elaboró un ranking de tratamientos calculado a través del P-score (Puntuación P), una medida derivada del MAR para evaluar y clasificar la efectividad y seguridad de diferentes tratamientos. La P-score se basó en la probabilidad de que un tratamiento sea el mejor (o uno de los mejores) entre todos los tratamientos comparados en el análisis. Su puntuación varía entre 0 y 1. Un valor de 1 indica que la tecnología presenta el mejor resultado entre todos los comparados, mientras que un valor de 0 indica que la tecnología presentó el menor rendimiento en comparación con las demás tecnologías. El P-score se calculó utilizando la red completa de comparaciones directas e indirectas entre los tratamientos y para su estimación se contempla tanto la magnitud del efecto como la precisión de las estimaciones. Las medidas de asociación (RR y OR), derivados del MAR se presentaron en tablas de hallazgos y se representaron gráficamente a través de Forest plot. Los Script en R para los MAR de la evaluación de efectividad y seguridad realizados mediante el lenguaje de programación R y su entorno de desarrollo integrado R-studio, versión 1.4.1717 son presentados en el **anexo J**.

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

En la búsqueda de RSL y ECA, se identificaron 4.396 registros. Estos registros fueron sometidos a un proceso de tamización y se excluyeron 3.073 registros. Luego de esta fase, se procedió a examinar el texto completo de 19 RSL y 259 ECA, de los cuales se excluyeron 18 RSL y 209 ECA, respectivamente.

Fueron incluidos un total de 34 ECA (9–41) orientados a las preguntas 1, 2, 3 y 4, pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo; generalizada, primera línea de manejo; pacientes adultos con epilepsia focal: primera línea de manejo y pacientes adultos con epilepsia generalizada en tratamiento de adición o coadyuvante, respectivamente. Además de 79 ECA derivados de 76 publicaciones (34,42–117) para la pregunta 5, que aborda principalmente pacientes adultos con epilepsia focal en tratamientos de adición o coadyuvantes.

En resumen, fueron incluidos los resultados de 112 ECA (109 publicaciones) que cumplían con los criterios de inclusión planteados en alguno de los escenarios de la pregunta 1 a la pregunta 5.

Posteriormente, ante la ausencia de ECA, RSL y metaanálisis que abordaran adecuadamente la pregunta relacionada con epilepsia en mujeres en edad en fértil (ya sea que esté planeando un embarazo o sea gestante), se realizó una búsqueda específica en bases de datos para identificar estudios observacionales. Esta búsqueda arrojó un total de 470 registros, los cuales fueron sometidos a un proceso de tamización por título y resumen. Después de esta etapa, se preseleccionaron 87 estudios para su evaluación en texto completo, de los cuales, 35 fueron incluidos (118–152).

En el **Anexo E** se presenta el diagrama de flujo PRISMA. En el **Anexo F y G** se muestra la lista de estudios incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

4.2.2 Evaluación de calidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos

Ensayos clínicos

- *Pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo:*

La evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROB 2 en los estudios de Rosenow et al, 2012; Rowan et al, 2005; Brodie et al, 1999 y Marson et al, 2007 reveló variaciones en la calidad metodológica a través de diferentes dominios (14,26,30,31). En Rosenow et al, 2012, se observó un alto riesgo en el proceso de aleatorización y de desviaciones de las intervenciones previstas para todos los resultados, mientras que los demás dominios presentaron bajo riesgo..

Mientras que, Rowan et al, 2005 mostró bajo riesgo en todos los dominios para todos los resultados evaluados, incluidas las medidas de libre de crisis a 3, 6 y 12 meses, así como para eventos adversos. De manera similar, el estudio de Brodie et al, 1999 también presentó un bajo riesgo en todos los dominios tanto para los resultados de 6 meses libre de crisis como para eventos adversos. En contraste, el estudio de Marson et al, 2007 mostró un alto riesgo en el proceso de aleatorización y en dominio datos de resultados faltantes para todas las mediciones de 1 año libre de crisis, así como algunas preocupaciones en cuanto el dominio de medición del resultado.

- *Pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo:*

En los ECA de Trinká et al, 2012; Giri et al, 2016; Baulac et al, 2017; Christe et al, 1997 y Assarzadegan et al, 2020 también se observó una variabilidad en la calidad metodológica a través de diferentes dominios. En todos los estudios el riesgo general se valoró como algunas preocupaciones.

En el estudio de Trinká et al, 2012, se observó un bajo riesgo en los dominios de proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas y datos de resultados

faltantes. Sin embargo, se identificaron algunas preocupaciones en los dominios de medición del resultado y selección del resultado reportado en todos los resultados evaluados, incluyendo el tiempo a retiro de medicamento, tiempo a primera crisis, tasa libre de crisis a 6 y 12 meses, retiro de medicamento a 6 y 12 meses, eventos adversos y calidad de vida. Los resultados de riesgo de sesgo en cada uno de los dominios fueron similares a los del ECA de Assarzadegan et al, 2020 sobre 6 meses libre de crisis.

El estudio de Giri et al, 2016 también presentó un bajo riesgo en los dominios de aleatorización y desviaciones de las intervenciones previstas. No obstante, se observaron algunas preocupaciones en los dominios de datos de resultados faltantes, medición del resultado y selección del resultado reportado. Este patrón fue consistente en los resultados de paciente libre de convulsiones, frecuencia media de convulsiones e incidencia de cualquier evento adverso emergente relacionado con el tratamiento.

En el estudio de Baulac et al, 2017, los resultados de 6 meses libre de crisis mostraron un bajo riesgo en la mayoría de los dominios, pero presentaron algunas preocupaciones en el dominio de medición del resultado. Resultado similar al estudio de Christe et al, 1997 quien evaluó el resultado de 1 año libre de crisis.

- *Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo:*

La evaluación del riesgo de sesgo mediante de los ECA de Kwan et al, 2011; Marson et al, 2021; Nieto-Barrera et al, 2001; Richens et al, 1994; Saetre et al, 2010, 2007; Steiner et al, 1999; Suresh et al, 2015; Trinka et al, 2012; Smith et al, 1987; Turnbull et al, 1985; Turnbull et al, 1982; French et al, 2013; Jaiswal BK et al, 2023; Kim et al, 2017; Chadwick et al, 1998; Werhahn K et al, 2021; Marson AG et al, 2021; Baulac et al, 2017; Bill Pierre et al, 1997; Christe et al, 1997; Zhu et al, 2022; Ben-Menachem et al, 2019; Brodie et al, 2002; AJ Heller et al, 1995; y Marson AG et al, 2007, en términos generales, mostró una diversidad de niveles de riesgo a través de los dominios evaluados.

Nueve estudios Ben-Menachem et al, 2019; Bill Pierre et al, 1997; Brodie et al, 2002; Chadwick et al, 1998; Kwan et al, 2011; Marson et al, 2021; Werhahn et al, 2021 y Zhu et al, 2022 mostraron un bajo riesgo en la mayoría de los dominios. Once estudios presentaron preocupaciones específicas en algunos de sus dominios como por ejemplo, AJ Heller et al, 1995; Baulac et al, 2017; Christe et al, 1997; French et al, 2013; Jaiswal BK et al, 2023; Kim et al, 2017; ; Marson AG et al, 2021; Saetre et al, 2010; Smith et al, 1987 Steiner et al, 1999 y Trinka et al, 2012.

Por otro lado, los estudios de Marson et al, 2007; Nieto-Barrera et al, 2001; Richens et al, 1994; Saetre et al, 2010; Suresh et al, 2015; Turnbull et al, 1982 y 1985; presentaron un alto riesgo en uno o más dominios, incluyendo el proceso de aleatorización, los datos de resultados faltantes y la selección del resultado reportado.



- *Pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera adición o coadyuvante*

Los estudios de Kwan et al 2014 y French et al 2015, que evaluaron eventos adversos, presentaron un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios. Por otro lado, el estudio de Biton et al, 2010 que también evaluó eventos adversos, muestra un bajo riesgo en la mayoría de los dominios. Sin embargo, presenta un alto riesgo en el dominio de la medición del resultado. El estudio de Biton et al, 2010, se consideró con riesgo de sesgo, ya que, tuvo una fase abierta de 52 semanas después de una fase de doble ciego de 19 semanas.

- *Pacientes adultos con epilepsia focal, primera adición o coadyuvante*

El ECA realizado por Krauss GL et al en 2012 presentó bajo riesgo de sesgo; Los ECAs realizados por McMurray et al en el 2016 y Klein et al, 2020 presentaron alto riesgo de sesgo debido a que la aleatorización de los pacientes no estuvo balanceada, por tanto, difieran entre tratamientos las variables como: género, edad, entre otros; además, el tamaño de muestra fue muy pequeño lo que desencadenó datos de seguimiento limitados.

Los ensayos clínicos aleatorizados realizados por Arroyo et al, 2004; Baulac et al, 2010; Ben-Menachem et al, 2007; Ben-Menachem et al, 2010; Biton et al, 2011; Biton et al, 2014; Brodie et al, 2009; Brodie et al, 2010; Chung et al, 2010; Elger et al, 2010; Faught et al, 1996; Faught et al, 2008; French et al, 2003; French Guberman et al 2002; et al, 2010; French et al, 2011; French et al, 2012; French et al, 2013; French et al, 2014; French et al, 2016; Gil-Nagel et al, 2009; Halász et al, 2009; Halford et al, 2011; Kälviäinen et al, 1998; Korean Topiramate Study Group, 1999; Krauss et al, 2012; Lee et al, 2009; Lim et al, 2016; Lindberger et al, 2000; Lu et al, 2011; Naritoku et al, 2007; Peltola et al, 2009; Porter et al, 2007; Ryvlin et al, 2014; Sackellares et al, 2004; Shorvon et al, 2000; Sperling et al, 2010a1; Sperling et al, 2010a2; Sperling et al, 2015; Tsai et al, 2006; UK Gabapentin Study Group, 1990; Wu et al, 2009; Xiao et al, 2009; Yamauchi et al, 2006; Yen et al, 2000 y Zaccara et al, 2014 presentaron bajo riesgo de sesgo.

Los estudios realizados por Anhut et al, 1994; Ben-Menachem et al, 2000; Beran et al, 1998; Beydoun et al, 2005; Brodie et al, 2004; Brodie et al, 2005; Bruni et al, 2000; Cereghino et al, 2000; Chadwick et al, 2002; Cramer et al, 2000; Elger et al, 2007; Elger et al, 2009; Klein et al, 2015; Jawad et al, 1989; Schmit et al, 1993; Sethi et al, 2002; Steiner et al, 1999 y Sivenius et al, 1991 fueron considerados con algunas preocupaciones de riesgo de sesgo ya que no hubo claridad en el proceso de aleatorización de los pacientes y los resultados presentaron sesgos de desgaste, observándose que los grupos se encuentren incompletos al final de la realización los ensayos clínicos.

Los estudios de Lee et al, 2019; Gilliam F et al 1998; Hakami, et al 2012 y 2016 y Klein et al, 2020 fueron considerados de alto riesgo por limitaciones en los procesos de aleatorización y reporte selectivo de resultados.



En el **Anexo H (Tabla H-1 y Tabla H-2)**, se relaciona el resumen de la evaluación de riesgo de sesgo, para cada uno de los estudios y desenlaces de cada población.

Estudios de cohorte

- *Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes)*

El análisis de riesgo de sesgo de los estudios de cohorte, evaluado mediante la herramienta del Joanna Briggs Institute (JBI) mostró que, de los 35 estudios evaluados, 19 fueron considerados con bajo riesgo de sesgo (puntaje ≥ 8); 11 presentaron algunas preocupaciones (puntaje entre 5 y 7) y 5 se clasificaron con alto riesgo de sesgo, (puntaje ≤ 5). Los estudios con bajo riesgo de sesgo, como los realizados por Pennell et al, 2012; Tomson et al, 2011; Margulis et al, 2019; Cohen et al, 2023; Tomson et al, 2018; Veiby et al, 2009; Sabers et al, 1998; Dreier et al, 2024; Vajda et al, 2014; Shapiro et al, 1976; Mawer et al, 2010; Battino et al, 2013; Sabers et al, 2004; Thomas et al, 2017; EURAP et al, 2006; Bromley et al, 2023; Hoeltzenbein et al, 2024; Vajda et al, 2014 y Campbell et al, 2014; indicaron una metodología sólida. Sin embargo, estudios como los de Wood et al, 2015; Mari et al, 2022; Green et al, 2012; Samrén et al, 1997 y Dmitrenko et al, 2014; presentaron algunas preocupaciones, especialmente en la identificación y manejo de factores de confusión, y en la medición válida y confiable de resultados. Estudios con alto riesgo de sesgo, como los de Gerard et al, 2023; Waters et al, 1994; Cunnington et al, 2005; Artama et al, 2005 y Koubeissi et al, 2013; mostraron deficiencias significativas en múltiples áreas, incluyendo la medición válida y confiable de la exposición y resultados, y estrategias para manejar el seguimiento incompleto.

4.2.3 Evaluación de efectividad

El detalle de la extracción de los estudios incluidos en este numeral, se presentan en el **Anexo I**.

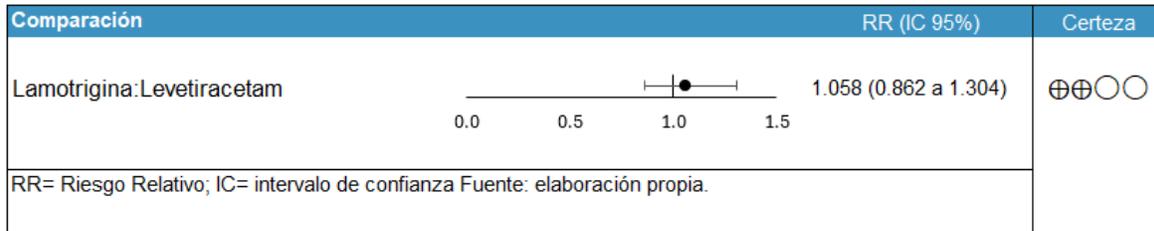
4.2.3.1 Primera línea de manejo

- ***Pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo:***

Los resultados de la RSL y MAR sobre la efectividad de los diferentes tratamientos para pacientes adultos con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo mostraron resultados principalmente para el desenlace de pacientes libre de crisis.

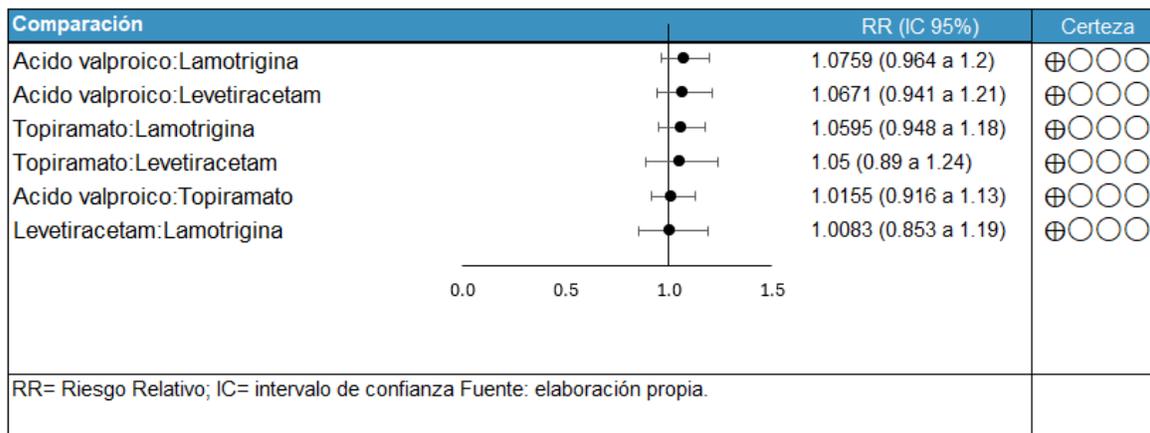
A los seis meses, la comparación entre lamotrigina y levetiracetam, para el desenlace de paciente libre de crisis, mostró un RR de 1.058 (IC 95%: 0.862 a 1.304), con una certeza baja de la evidencia siendo la lamotrigina la tecnología con una mejor posición según el P-score de 0.825 comparado con 0.594 para el levetiracetam (figura 4-1).

Figura 4-1. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 meses



A los doce meses, para el desenlace de paciente libre de crisis, el ácido valproico no mostró diferencias en efectividad comparado con lamotrigina (RR: 1.0759, IC 95%: 0.964 a 1.2) y levetiracetam (RR: 1.0671, IC 95%: 0.941 a 1.21). Sin embargo, se destacó como la tecnología con un mejor P-score de 0.851, seguido por topiramato (P-score 0.766), levetiracetam (P-score 0.546) y lamotrigina (P-score 0.501). No obstante, los resultados presentaron una muy baja certeza de evidencia.

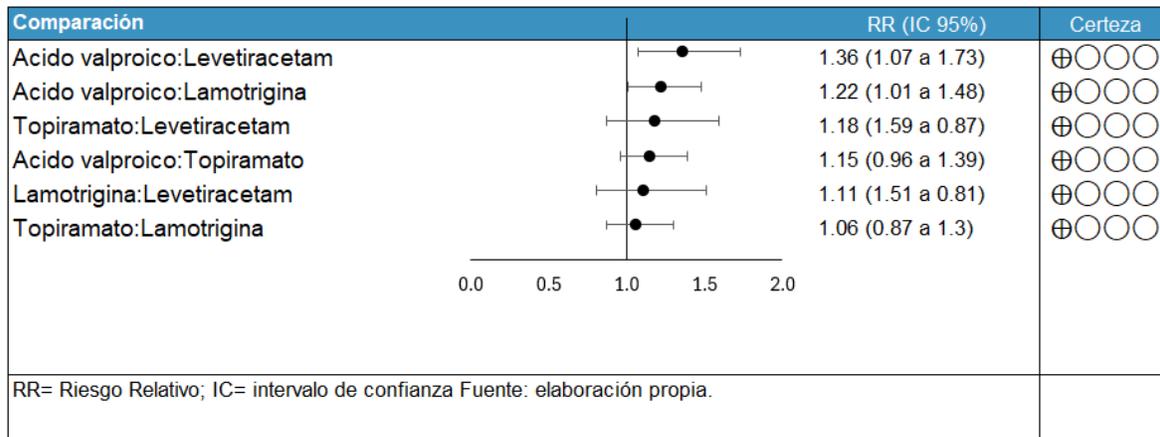
Figura 4-2. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada: tasa de pacientes libres de crisis a los 12 meses



A los veinticuatro meses, para el desenlace de paciente libre de crisis, el ácido valproico mostró una tendencia a favor frente a levetiracetam (RR: 1.36, IC 95%: 1.07 a 1.73), lamotrigina (RR: 1.22, IC 95%: 1.01 a 1.48), y sin diferencias frente al topiramato (RR: 1.18, IC 95%: 1.59 a 0.87), perfilándose como la tecnología con mejores resultados con un P-score de 0.969, seguido por topiramato (P-score 0.542), lamotrigina (P-score 0.352) y levetiracetam (P-score 0.136), todas las comparaciones mostraron muy baja certeza de evidencia. Estos resultados sugieren que el ácido valproico podría ser una de las principales opciones por efectividad en el manejo a de pacientes con epilepsia indeterminada (Figuras 4-2 y 4-3).

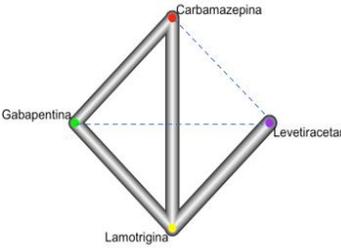
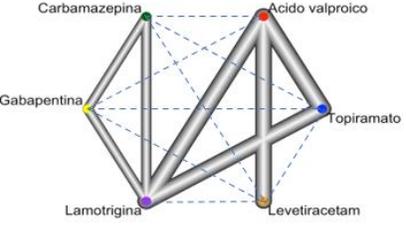
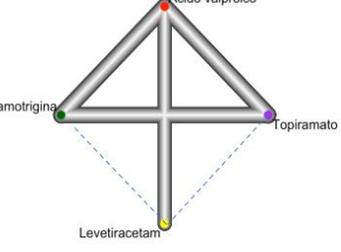


Figura 4-3. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada: tasa de pacientes libres de crisis a los 24 meses



Los principales resultados de efectividad para esta población se presentan en la Tabla 4-1, la totalidad de p-scores son presentados en la Tabla 4-2.

Tabla 4-1. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6, 12 y 24 meses

Libre de crisis a 6 meses	Libre de crisis a 12 meses	Libre de crisis a 24 meses			
					
Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Libre de crisis a 6 meses					
Levetiracetam vs Lamotrigina	1	100%	0.9448	[0.767; 1.16]	⊕⊕○○
Libre de crisis a 12 meses					
Acido valproico vs Lamotrigina	1	100%	1.0759	[0.964; 1.20]	⊕○○○
Acido valproico vs Levetiracetam	1	100%	1.0671	[0.941; 1.21]	⊕○○○



Acido valproico vs Topiramato	1	100%	1.0155	[0.916; 1.13]	⊕○○○
Levetiracetam vs Lamotrigina	0	0%	1.0083	[0.853; 1.19]	⊕○○○
Topiramato vs Lamotrigina	1	100%	1.0595	[0.948; 1.18]	⊕○○○
Levetiracetam vs Topiramato	0	0%	0.9517	[0.809; 1.12]	⊕○○○
Libre de crisis a 24 meses					
Acido valproico vs Lamotrigina	1	100%	1.2208	[1.009; 1.48]	⊕○○○
Acido valproico vs Levetiracetam	1	100%	1.3553	[1.065; 1.73]	⊕○○○
Acido valproico vs Topiramato	1	100%	1.153	[0.958; 1.39]	⊕○○○
Levetiracetam vs Lamotrigina	0	0%	0.9008	[0.662; 1.23]	⊕○○○
Topiramato vs Lamotrigina	1	100%	1.0588	[0.865; 1.30]	⊕○○○
Levetiracetam vs Topiramato	0	0%	0.8507	[0.627; 1.15]	⊕○○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Tabla 4-2. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6, 12 y 24 meses

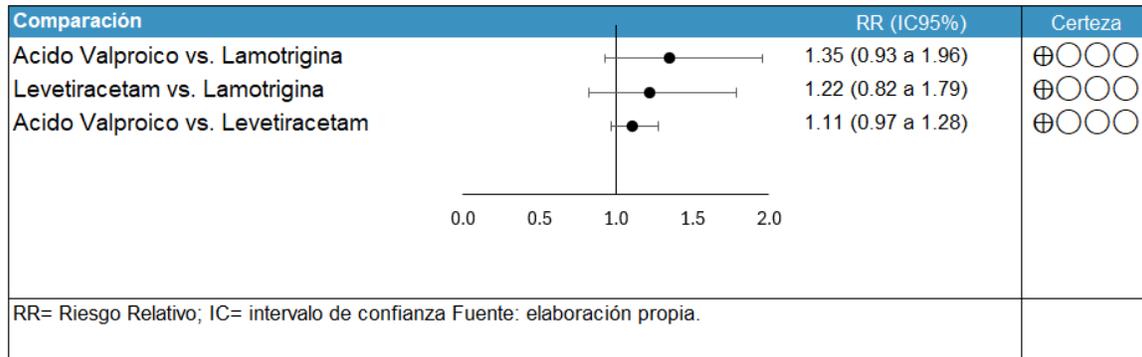
Tecnología	P-score	Tecnología	P-score	Tecnología	P-score
6 meses		12 meses		24 meses	
Lamotrigina	0.825	Acido valproico	0.851	Acido valproico	0.969
Levetiracetam	0.594	Topiramato	0.766	Topiramato	0.542
-		Levetiracetam	0.546	Lamotrigina	0.352
-		Lamotrigina	0.501	Levetiracetam	0.136

- Pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo:***

La revisión sistemática sobre la efectividad de los diferentes tratamientos propuestos para pacientes adultos con epilepsia generalizada en primera línea de manejo permitió identificar únicamente hallazgos de comparaciones directas realizadas en los estudios de Giri et al 2016 y Trinká et al 2013.

Los principales resultados se dieron en torno al desenlace de pacientes libres de crisis, Giri et al, 2016 muestra que el ácido valproico y el levetiracetam tienen una efectividad similar para mantener a los pacientes libres de crisis a los seis meses, con un RR: 1.1 (IC 95%: 0.98 a 1.25), y una baja certeza en la evidencia. Trinká et al 2013 comparará levetiracetam con ácido valproico y carbamazepina para mantener a los pacientes libres de convulsiones a los tres meses, mostrando un RR de 1.28 (IC 95%: 0.93 a 1.78) y 1.17 (IC 95%: 0.53 a 2.6) respectivamente, La certeza de la evidencia es baja por inconsistencia e incoherencia. Ambos estudios cuentan con algunas preocupaciones de riesgo de sesgo por poca claridad en la medición de los desenlaces y por contar con múltiples mediciones de desenlaces.

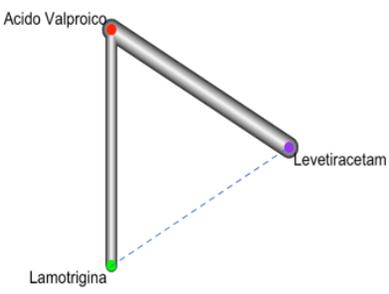
Figura 4-4. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia indeterminada: tasa de pacientes libres de crisis a los 12 meses



En el análisis de doce meses realizado a través de MAR, el ácido valproico no mostró diferencias significativas sobre la lamotrigina con un RR de 1.35 (IC 95%: 0.93 a 1.96) ni sobre el levetiracetam con un RR de 1.11 (IC 95%: 0.97 a 1.28), así mismo la comparación entre levetiracetam y lamotrigina que mostró un RR de 1.22 (IC 95%: 0.82 a 1.79). La puntuación P (P-score) indica que el ácido valproico es la tecnología más eficaz (P-score 0.944), seguido por el levetiracetam (P-score 0.445) y la lamotrigina (P-score 0.112), con una muy baja certeza en la evidencia. Estos resultados sugieren que el ácido valproico podría ser la opción preferida como primera línea de manejo para mantener a los pacientes libres de crisis a largo plazo.

Tabla 4-3. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia generalizada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 meses

Libre de crisis a 12 meses					
Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Libre de crisis a 6 meses					
Acido Valproico vs Levetiracetam	1	100%	1,1	[0,98;1,25]	⊕⊕○○
Libre de crisis a 12 meses					
Lamotrigina vs Acido Valproico	1	100%	0,7	[0,51;1,07]	⊕○○○
Levetiracetam vs Acido Valproico	1	100%	0,9	[0,78;1,03]	⊕○○○



Lamotrigina vs Levetiracetam	0	0%	0,8	[0,56;1,22]	⊕○○○
------------------------------	---	----	-----	-------------	------

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Tabla 4-4. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia generalizada en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 Meses

Tecnología	P-score
12 meses	
Acido Valproico	0.944
Levetiracetam	0.445
Lamotrigina	0.112

Fuente: Elaboración propia.

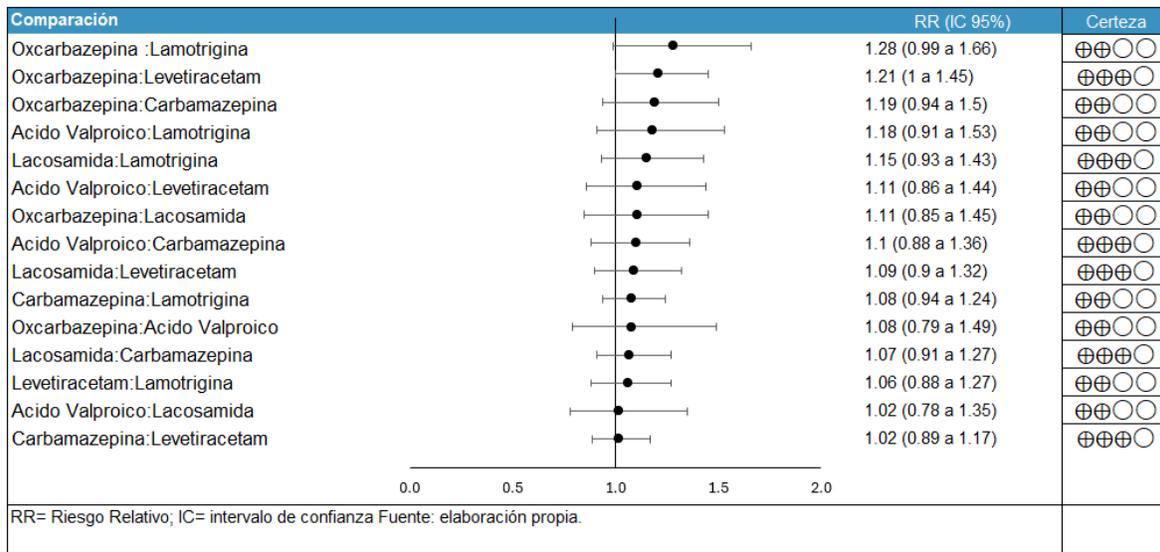
- **Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo:**

Para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con epilepsia focal evaluando el desenlace libre de crisis a los 6 meses de iniciar el tratamiento de primera línea, se realizó un metaanálisis en red que agrupó 12 ensayos clínicos aleatorizados (Baulacet al, 2017; Chadwicket al, 1998; Jaiswalet al, 2023; Kimet al, 2017; Kwanet al, 2011; Nieto-Barreraet al, 2001; Richenset al, 1994; Saetreet al, 2007; Sureshet al, 2015; Werhahnet al, 2015; Zhuet al, 2022; Trinkat al, 2013).

Como se observa en la figura 4-5, los intervalos de confianza no mostraron diferencias significativas entre las comparaciones de fármacos consideradas, excepto en el caso de levetiracetam versus oxcarbazepina. Los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron un 17.15% menos de probabilidad de no tener crisis, es decir, un peor control de las crisis, en comparación con aquellos tratados con oxcarbazepina. Sin embargo, se observa que la magnitud de esta diferencia es variable, con un posible beneficio marginal que no llega a superar a la oxcarbazepina. Este resultado se basa sólo en evidencia directa proporcionada por dos ensayos clínicos con bajo riesgo y algunas preocupaciones sobre el riesgo de sesgo (Kim et al, 2017; Zhu et al, 2022).



Figura 4-5. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en monoterapia: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 meses



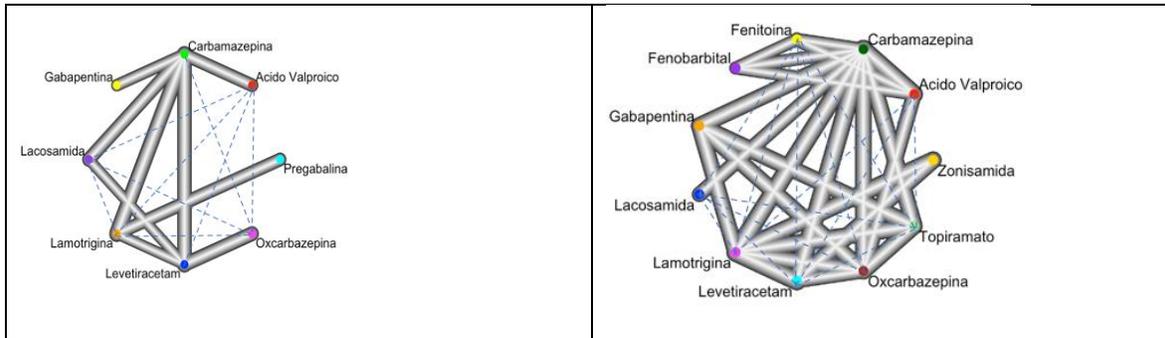
Aunque no se observaron diferencias significativas, la oxcarbazepina, para el desenlace pacientes libres de crisis a los 6 meses, de acuerdo con el p-score mostró mayor efectividad para este desenlace en comparación con los otros fármacos (ácido valproico, carbamazepina, lacosamida y lamotrigina). Razonablemente, esto la posiciona en el primer lugar del ranking, según se muestra en la Tabla 4-6.

Con respecto a la certeza de la evidencia para este desenlace, en general este metaanálisis en red mostró buena consistencia y moderada heterogeneidad. La baja variabilidad entre los estudios incluidos indica efectos de tratamiento relativamente consistentes entre las comparaciones. Las pruebas de heterogeneidad total (Q de Cochran = 10.86, p = 0.0929), dentro de los diseños (Q de Cochran = 5.45, p = 0.1415) y entre diseños (Q de Cochran = 5.41, p = 0.1444) no mostraron evidencia significativa de inconsistencias. Sin embargo, el alto riesgo de sesgo, o con algunas preocupaciones relacionadas con la aleatorización y las desviaciones de las intervenciones previstas, clasifica la evidencia en conjunto como de calidad moderada a baja para este desenlace y las comparaciones consideradas.

Tabla 4-5. Comparación de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 meses

Libre de crisis a 6 meses	Libre de crisis a 12 meses
---------------------------	----------------------------





Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Libre de crisis a 6 meses					
Acido Valproico vs. Carbamazepina	1	100%	1.096	[0.882; 1.362]	⊕⊕⊕○
Acido Valproico vs. Lacosamida	0	0%	1.024	[0.778; 1.347]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Lamotrigina	0	0%	1.181	[0.911; 1.531]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Levetiracetam	0	0%	1.115	[0.861; 1.442]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.923	[0.672; 1.268]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Carbamazepina	1	75%	1.071	[0.906; 1.266]	⊕⊕⊕○
Lamotrigina vs. Carbamazepina	3	94%	0.928	[0.805; 1.068]	⊕⊕⊕○
Levetiracetam vs. Carbamazepina	3	79%	0.983	[0.857; 1.129]	⊕⊕⊕○
Oxcarbazepina vs. Carbamazepina	0	0%	1.187	[0.942; 1.495]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Lamotrigina	0	0%	1.154	[0.931; 1.431]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Levetiracetam	1	40%	1.089	[0.901; 1.316]	⊕⊕⊕○
Lacosamida vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.902	[0.692; 1.176]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Levetiracetam	1	34%	0.943	[0.786; 1.133]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.782	[0.603; 1.014]	⊕⊕○○
Levetiracetam vs. Oxcarbazepina	2	100%	0.829	[0.689; 0.997]	⊕⊕⊕○
Libre de crisis a 12 meses					
Acido Valproico vs. Fenitoína	2	85%	1.509	[1.030; 2.209]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Lacosamida	0	0%	0.914	[0.606; 1.378]	⊕○○○
Acido Valproico vs. Lamotrigina	0	0%	0.968	[0.740; 1.267]	⊕○○○
Acido Valproico vs. Levetiracetam	0	0%	1.055	[0.810; 1.374]	⊕○○○
Acido Valproico vs. Oxcarbazepina	1	51%	0.969	[0.762; 1.232]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Topiramato	0	0%	1.063	[0.779; 1.449]	⊕○○○
Fenitoína vs. Carbamazepina	1	68%	0.666	[0.450; 0.986]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Carbamazepina	1	100%	1.100	[0.774; 1.563]	⊕⊕⊕⊕
Lamotrigina vs. Carbamazepina	2	71%	1.038	[0.856; 1.259]	⊕○○○
Levetiracetam vs. Carbamazepina	2	63%	0.953	[0.793; 1.146]	⊕⊕○○
Oxcarbazepina vs. Carbamazepina	1	52%	1.037	[0.846; 1.273]	⊕○○○
Topiramato vs. Carbamazepina	1	84%	0.946	[0.736; 1.216]	⊕○○○
Fenitoína vs. Lacosamida	0	0%	0.606	[0.358; 1.025]	⊕○○○
Fenitoína vs. Lamotrigina	0	0%	0.642	[0.418; 0.986]	⊕○○○
Fenitoína vs. Levetiracetam	0	0%	0.699	[0.457; 1.071]	⊕○○○
Fenitoína vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.642	[0.421; 0.979]	⊕○○○
Fenitoína vs. Topiramato	0	0%	0.704	[0.446; 1.113]	⊕○○○
Lacosamida vs. Lamotrigina	0	0%	1.060	[0.710; 1.581]	⊕○○○
Lacosamida vs. Levetiracetam	0	0%	1.154	[0.777; 1.716]	⊕○○○
Lacosamida vs. Oxcarbazepina	0	0%	1.061	[0.707; 1.592]	⊕○○○
Lacosamida vs. Topiramato	0	0%	1.163	[0.755; 1.791]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Levetiracetam	2	68%	1.090	[0.907; 1.309]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Oxcarbazepina	1	61%	1.001	[0.802; 1.249]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Topiramato	1	86%	1.098	[0.850; 1.417]	⊕○○○



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Levetiracetam vs. Oxcarbazepina	1	36%	0.919	[0.738; 1.144]	⊕○○○
Levetiracetam vs. Topiramato	0	0%	1.008	[0.765; 1.327]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs. Topiramato	1	84%	1.097	[0.843; 1.427]	⊕○○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Para determinar el desenlace libre de crisis a los 12 meses de iniciar el tratamiento anticonvulsivante de primera línea, se realizó un metaanálisis en red que agrupó a 10 ensayos clínicos aleatorizados (Helleret al, 1995; Ben-Menachemet al, 2019; Christeet al, 1997; Kimet al, 2017; Marsonet al, 2021; Richenset al, 1994; Turnbullet al, 1982; Werhahnet al, 2015; Trinkkaet al, 2013; Marsonet al, 2007). Este metaanálisis evaluó las comparaciones descritas en la figura 4-6.

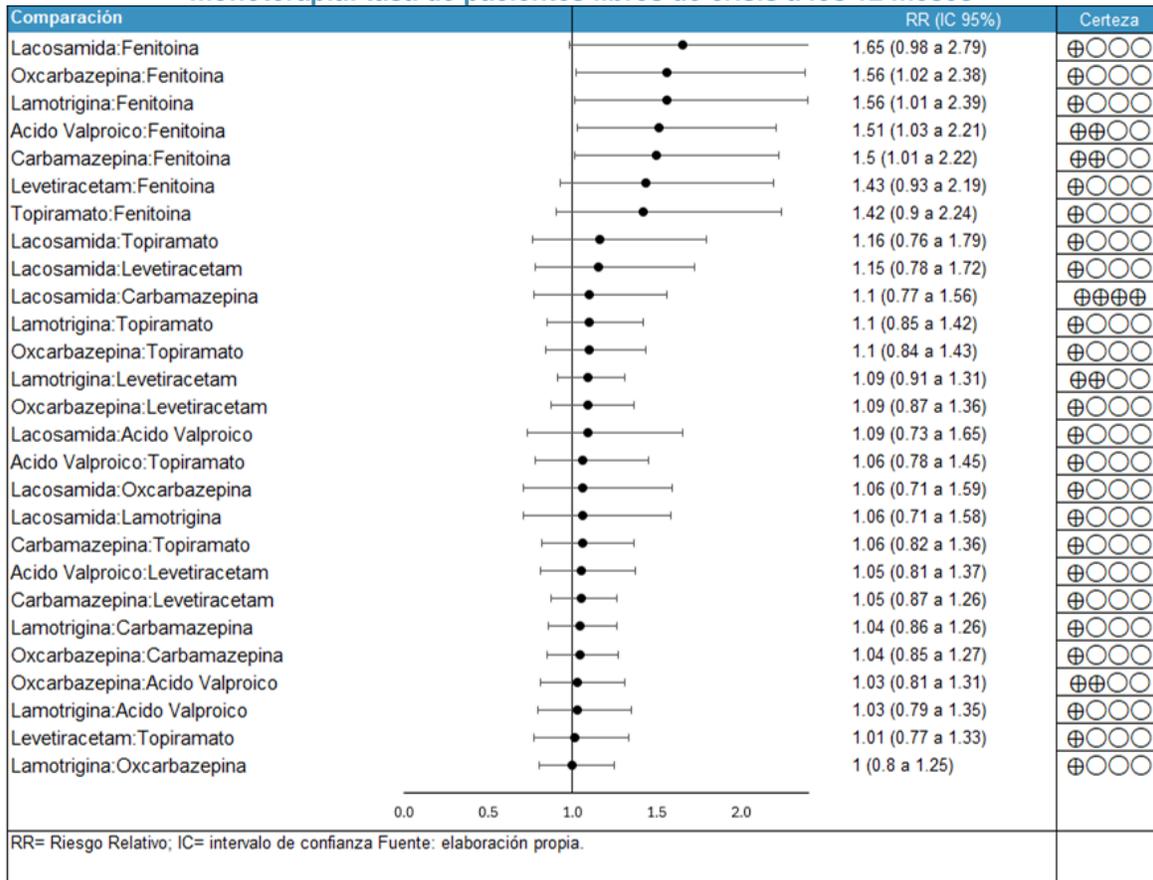
Entre los resultados estadísticamente significativos que se muestran en la Tabla 4-5, se observa que el tratamiento con ácido valproico en primera línea tiene una probabilidad aproximada del 50% de lograr un periodo libre de crisis hasta los 12 meses, en comparación con la fenitoína. Esta estimación está respaldada por dos ensayos clínicos que proporcionan un 85% de evidencia directa para esta comparación, pero con una certeza baja. Además del ácido valproico, la carbamazepina, lamotrigina y oxcarbazepina fueron mejores a la fenitoína en el control de las crisis durante los 12 meses de tratamiento.

El metaanálisis en red mostró una buena consistencia global ($I^2 = 63.2\%$) en los efectos del tratamiento entre los estudios incluidos. Sin embargo, hubo heterogeneidad e inconsistencia significativas tanto en general ($Q = 19, p = 0.0081$) como entre los diferentes tipos de diseños de estudio ($Q = 19, p = 0.0081$). Esto sugiere que, aunque los efectos del tratamiento son relativamente consistentes en algunos aspectos, pueden variar significativamente entre los estudios.

Dadas las consideraciones anteriores y el alto riesgo de sesgo y con algunas preocupaciones en los ensayos clínicos incluidos, la calidad de la evidencia para las comparaciones en cuestión fue baja o muy baja, excepto en el caso de la comparación lacosamida versus carbamazepina, donde la certeza de la evidencia fue alta debido a que proviene sólo de un ensayo clínico (Ben-Menachem et al, 2019) con bajo riesgo de sesgo.



Figura 4-6. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en monoterapia: tasa de pacientes libres de crisis a los 12 meses



Aunque no se observaron resultados con diferencias significativas en las comparaciones que incluyen a la lacosamida con otros fármacos, en todas ellas fue superior al fármaco comparado, lo que explica su primer lugar en el ranking Tabla 4-6, seguida muy de cerca por la lamotrigina y oxcarbazepina.

Tabla 4-6. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a los 6 y 12 Meses

Tecnología	P-score	Tecnología	P-score
6 meses		12 meses	
Oxcarbazepina	0.9048	Lacosamida	0.7611
Acido Valproico	0.7642	Lamotrigina	0.7332
Lacosamida	0.7354	Oxcarbazepina	0.7218
Carbamazepina	0.5601	Acido Valproico	0.6349
Levetiracetam	0.5032	Carbamazepina	0.63
Lamotrigina	0.3687	Levetiracetam	0.4965
-	-	Topiramato	0.49
-	-	Fenitoina	0.0698

Fuente: Elaboración propia.



- ***Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes):***

Para esta población, dada la ausencia de estudios que evalúen la efectividad específicamente en mujeres embarazadas, y bajo el concepto de los expertos de que no existen razones fundamentadas para suponer que la efectividad difiera en esta población, la efectividad se obtuvo de manera indirecta a partir de los resultados de los ensayos clínicos realizados en la población general, es decir, los asociados a las preguntas 1, 2 y 3.

La información sobre seguridad fue la principal consideración. El objetivo de la pregunta 6 fue asegurar que las mujeres gestantes y aquellas con deseo de gestación que padecen epilepsia sean tratadas con medicamentos que presenten el menor riesgo de efectos adversos para el producto de la gestación.

4.2.3.2 Primera adición o coadyuvante

- ***Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante:***

Para el escenario de la cuarta pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico adicional o coadyuvante en el manejo de pacientes adultos con epilepsia generalizada, únicamente un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado por Biton et al. (2010) incluyó al menos una de las tecnologías a posicionar, en este caso lamotrigina. Sin embargo, la comparación que fue con placebo, mostró un riesgo relativo de 3.72 (IC 95%: 0.21 a 66.74). Dada la ausencia de estudios con otras tecnologías para el posicionamiento terapéutico, se consideró que no fue posible establecer resultados comparativos de efectividad para esta población.

- ***Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante:***

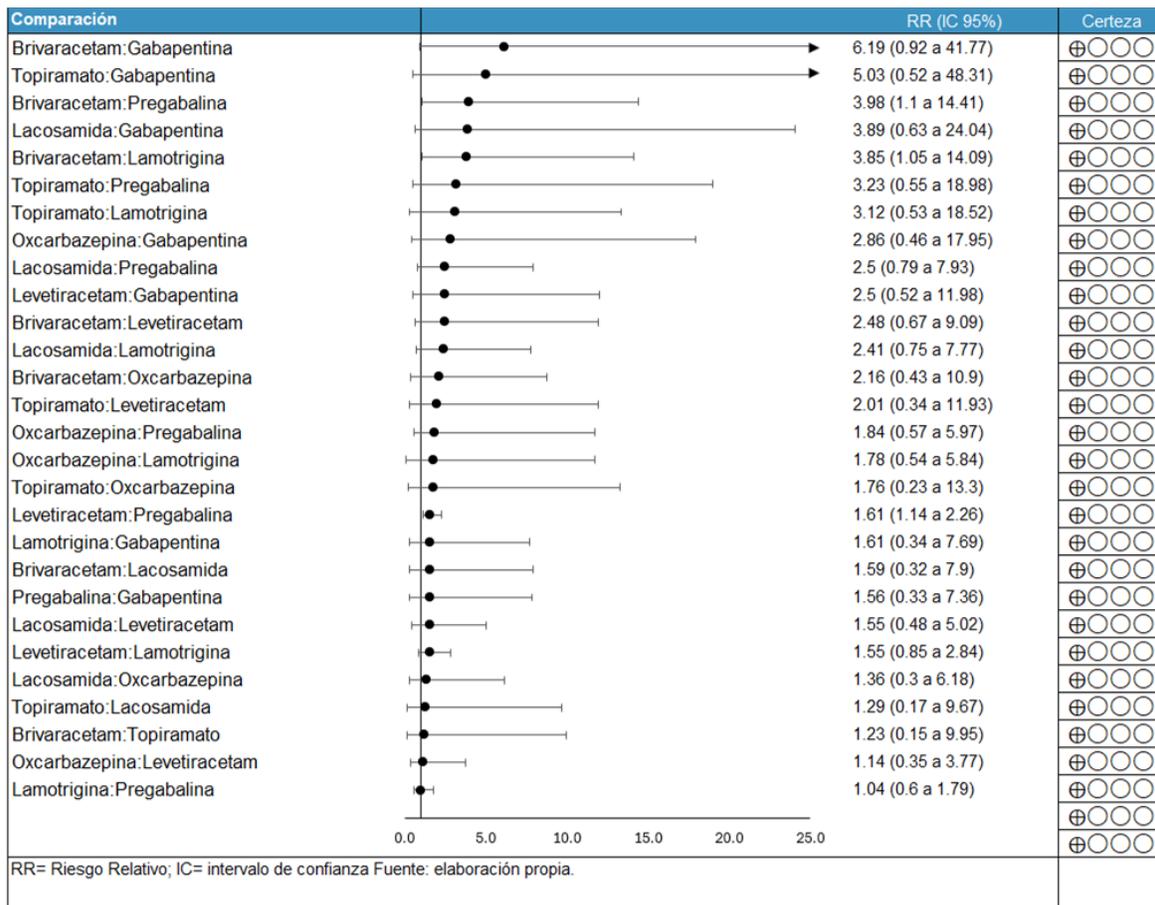
Los resultados de efectividad de tratamientos farmacológicos adyuvantes en pacientes adultos con epilepsia focal, evaluando la capacidad de mantener a los pacientes libres de crisis a los 12 meses, mostró que brivaracetam emerge como el tratamiento con un mayor P-score de 0.863, seguido por topiramato (P-score 0.768) y lacosamida (P-score 0.732); Oxcarbazepina (P-score 0.61) y levetiracetam (P-score 0.57) ocuparon el cuarto y quinto lugar en el ordenamiento por resultados de efectividad. Por otro lado, lamotrigina (P-score 0.338), pregabalina (P-score 0.316) y gabapentina (P-score 0.208) se posicionaron con menor efectividad comparativa.

En términos generales no se observaron diferencias estadísticamente significativas ente las comparaciones; en términos de efectividad, brivaracetam no mostró diferencia en comparación con gabapentina (RR: 6.19, IC 95%: 0.92 a 41.77) ni pregabalina (RR: 3.98, IC 95%: 1.1 a 14.41), aunque la certeza de la evidencia es muy baja principalmente por la Intransitividad. Topiramato en comparación con gabapentina mostró un RR: 5.03, (IC 95%: 0.52 a 48.31) y con respecto a pregabalina (RR: 3.23, IC 95%: 0.55 a 18.98). Lacosamida mostró resultados similares, cuando se comparó con gabapentina (RR: 3.89, IC 95%: 0.63 a 24.04) y pregabalina (RR: 2.41, IC 95%: 0.75 a 7.77). Las comparaciones de

oxcarbazepina con gabapentina (RR: 2.86, IC 95%: 0.46 a 17.95) y pregabalina (RR: 1.84, IC 95%: 0.57 a 5.97) no arrojaron diferencias significativas.

Lamotrigina mostró un RR de 1.78 (IC 95%: 0.54 a 5.84) cuando se comparó con pregabalina, mientras que gabapentina tuvo un desempeño más bajo en todas las comparaciones. La certeza de la evidencia se consideró muy baja en todas las comparaciones derivadas de a la alta heterogeneidad, intransitividad e inconsistencia de los resultados por la evidencia indirecta utilizada.

Figura 4-7. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos (adición o coadyuvante) en adultos con epilepsia focal tasa de pacientes libres de crisis a los 12 meses



Por otra parte, los resultados en la reducción del 50% de las crisis epilépticas en esta población mostraron que el topiramato es el tratamiento con un mayor P-score de 0.9485. Las comparaciones indican que topiramato frente a oxcarbazepina tiene un riesgo relativo (RR) de 2.42 (IC 95%: 1.1 a 3.52), y frente a brivaracetam un RR de 2.03 (IC 95%: 1.17 a 3.55). Estas comparaciones destacan la alta efectividad de topiramato.

Levetiracetam ocupó la segunda posición en términos de efectividad, con un P-score de 0.7541. Comparado con oxcarbazepina, levetiracetam mostró un RR de 1.66 (IC 95%: 0.82



a 3.35), y frente a gabapentina, un RR de 1.45 (IC 95%: 0.7 a 3.04). Gabapentina, con un P-score de 0.5888, también demuestra ser un tratamiento relativamente efectivo, no obstante, en comparación con oxcarbazepina (RR: 1.38, IC 95%: 0.68 a 2.89) y brivaracetam (RR: 1.26, IC 95%: 0.75 a 1.98) no se observan diferencias significativas.

Lacosamida, mostró un P-score de 0.5148, y pregabalina, un P-score de 0.4487, lacosamida tiene un RR de 2.16 (IC 95%: 0.43 a 10.9) frente a oxcarbazepina, y pregabalina mostró un RR de 1.22 (IC 95%: 0.75 a 1.98) frente a gabapentina. Lamotrigina, con un P-score de 0.4303, presentó menor efectividad comparada con las tecnologías antes mencionadas.

Brivaracetam y oxcarbazepina, con P-scores de 0.3409 y 0.2399 respectivamente, muestran la menor efectividad. Las comparaciones indican que brivaracetam frente a levetiracetam tiene un RR de 1.39 (IC 95%: 0.9 a 2.15), y oxcarbazepina frente a gabapentina un RR de 1.66 (IC 95%: 0.97 a 2.84). La certeza de la evidencia se consideró muy baja en todas las comparaciones derivadas de a la alta heterogeneidad, intransitividad e inconsistencia de los resultados por la evidencia indirecta utilizada.

Figura 4-8. Forest plot de la efectividad de antiepilépticos (adición o coadyuvante) en adultos con epilepsia focal: reducción del 50% de las crisis epilépticas

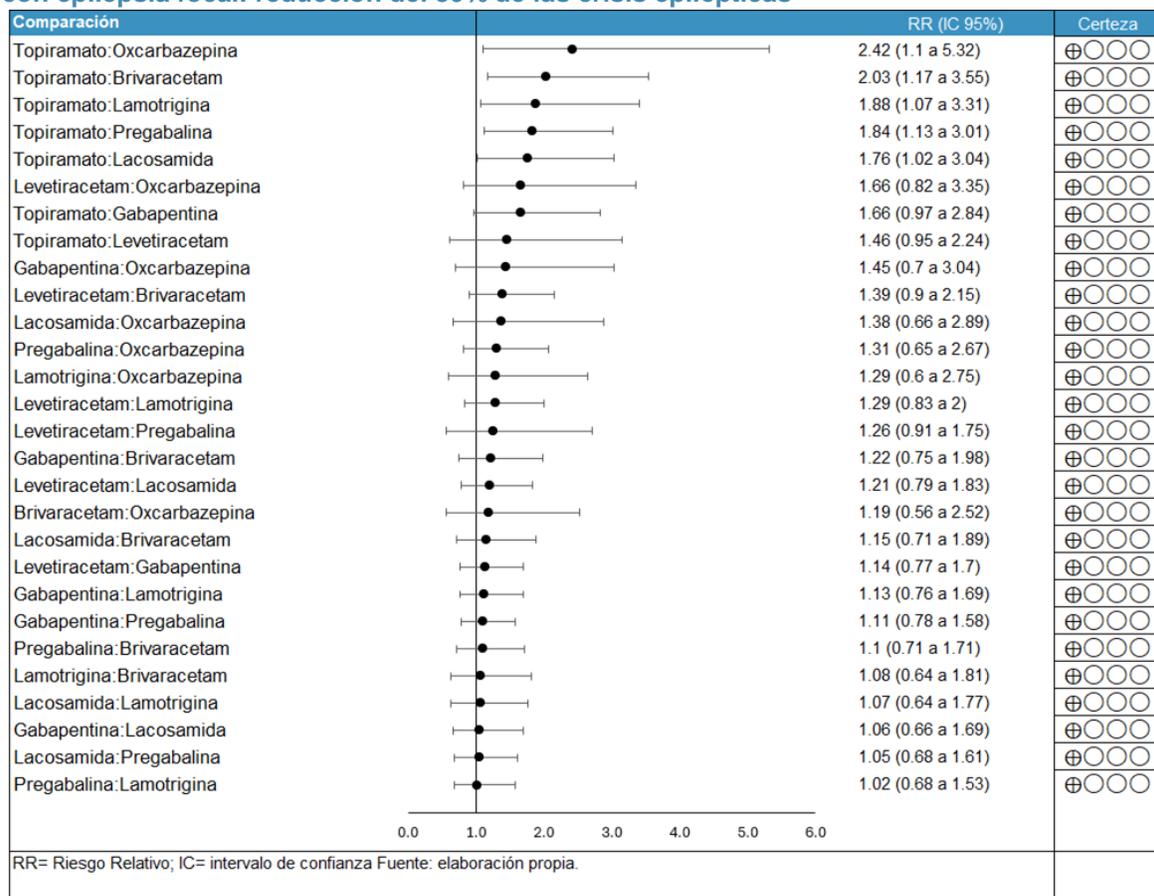
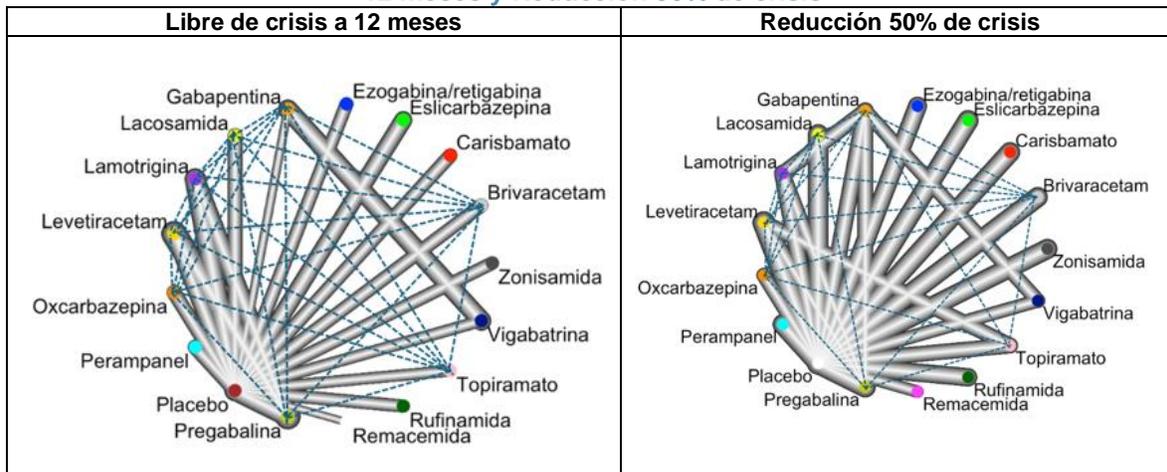


Tabla 4-7. Comparación de la efectividad de los antiepilepticos (adición o coadyuvante) en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 meses y Reducción 50% de crisis



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Libre de crisis a 12 meses					
Brivaracetam vs Gabapentina	0	0%	6.1915	[0.9178; 41.77]	⊕○○○
Brivaracetam vs Lacosamida	0	0%	1.5939	[0.3214; 7.90]	⊕○○○
Brivaracetam vs Lamotrigina	0	0%	3.8457	[1.0499; 14.09]	⊕○○○
Brivaracetam vs Levetiracetam	0	0%	2.477	[0.6747; 9.09]	⊕○○○
Brivaracetam vs Oxcarbazepina	0	0%	2.1641	[0.4298; 10.90]	⊕○○○
Brivaracetam vs Pregabalina	0	0%	3.9803	[1.0997; 14.41]	⊕○○○
Brivaracetam vs Topiramato	0	0%	1.2321	[0.1525; 9.95]	⊕○○○
Gabapentina vs Lacosamida	0	0%	0.2574	[0.0416; 1.59]	⊕○○○
Gabapentina vs Lamotrigina	0	0%	0.6211	[0.1300; 2.97]	⊕○○○
Gabapentina vs Levetiracetam	0	0%	0.4001	[0.0835; 1.92]	⊕○○○
Gabapentina vs Oxcarbazepina	0	0%	0.3495	[0.0557; 2.19]	⊕○○○
Gabapentina vs Pregabalina	0	0%	0.6429	[0.1358; 3.04]	⊕○○○
Gabapentina vs Topiramato	0	0%	0.199	[0.0207; 1.92]	⊕○○○
Lacosamida vs Lamotrigina	0	0%	2.4128	[0.7496; 7.77]	⊕○○○
Lacosamida vs Levetiracetam	0	0%	1.5541	[0.4815; 5.02]	⊕○○○
Lacosamida vs Oxcarbazepina	0	0%	1.3578	[0.2985; 6.18]	⊕○○○
Lacosamida vs Pregabalina	0	0%	2.4973	[0.7861; 7.93]	⊕○○○
Lacosamida vs Topiramato	0	0%	0.773	[0.1034; 5.78]	⊕○○○
Lamotrigina vs Levetiracetam	0	0%	0.6441	[0.3516; 1.18]	⊕○○○
Lamotrigina vs Oxcarbazepina	0	0%	0.5627	[0.1712; 1.85]	⊕○○○
Lamotrigina vs Pregabalina	1	75%	1.035	[0.5981; 1.79]	⊕○○○
Lamotrigina vs Topiramato	0	0%	0.3204	[0.0540; 1.90]	⊕○○○
Levetiracetam vs Oxcarbazepina	0	0%	0.8737	[0.2651; 2.88]	⊕○○○
Levetiracetam vs Pregabalina	1	87%	1.6069	[1.1447; 2.26]	⊕○○○
Levetiracetam vs Topiramato	0	0%	0.4974	[0.0838; 2.95]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs Pregabalina	0	0%	1.8393	[0.5669; 5.97]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs Topiramato	0	0%	0.5693	[0.0752; 4.31]	⊕○○○
Pregabalina vs Topiramato	0	0%	0.3095	[0.0527; 1.82]	⊕○○○
Reducción 50% de crisis					
Brivaracetam vs Gabapentina	0	0%	0.8193	[0.506; 1.327]	⊕○○○
Brivaracetam vs Lacosamida	0	0%	0.8663	[0.530; 1.415]	⊕○○○
Brivaracetam vs Lamotrigina	0	0%	0.9254	[0.551; 1.553]	⊕○○○
Brivaracetam vs Levetiracetam	0	0%	0.7177	[0.466; 1.105]	⊕○○○



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Brivaracetam vs Oxcarbazepina	0	0%	1.1916	[0.564; 2.519]	⊕○○○
Brivaracetam vs Pregabalina	0	0%	0.9075	[0.584; 1.410]	⊕○○○
Brivaracetam vs Topiramato	0	0%	0.4922	[0.282; 0.858]	⊕○○○
Gabapentina vs Lacosamida	0	0%	1.0573	[0.660; 1.694]	⊕○○○
Gabapentina vs Lamotrigina	1	48%	1.1295	[0.755; 1.690]	⊕○○○
Gabapentina vs Levetiracetam	0	0%	0.876	[0.588; 1.305]	⊕○○○
Gabapentina vs Oxcarbazepina	0	0%	1.4543	[0.697; 3.035]	⊕○○○
Gabapentina vs Pregabalina	1	38%	1.1076	[0.776; 1.582]	⊕○○○
Gabapentina vs Topiramato	0	0%	0.6007	[0.352; 1.026]	⊕○○○
Lacosamida vs Lamotrigina	0	0%	1.0683	[0.643; 1.774]	⊕○○○
Lacosamida vs Levetiracetam	0	0%	0.8285	[0.545; 1.259]	⊕○○○
Lacosamida vs Oxcarbazepina	0	0%	1.3755	[0.655; 2.887]	⊕○○○
Lacosamida vs Pregabalina	0	0%	1.0476	[0.682; 1.609]	⊕○○○
Lacosamida vs Topiramato	0	0%	0.5682	[0.329; 0.981]	⊕○○○
Lamotrigina vs Levetiracetam	0	0%	0.7756	[0.499; 1.206]	⊕○○○
Lamotrigina vs Oxcarbazepina	0	0%	1.2876	[0.603; 2.751]	⊕○○○
Lamotrigina vs Pregabalina	1	38%	0.9806	[0.652; 1.474]	⊕○○○
Lamotrigina vs Topiramato	0	0%	0.5318	[0.302; 0.938]	⊕○○○
Levetiracetam vs Oxcarbazepina	0	0%	1.6602	[0.822; 3.354]	⊕○○○
Levetiracetam vs Pregabalina	1	30%	1.2644	[0.913; 1.751]	⊕○○○
Levetiracetam vs Topiramato	1	53%	0.6858	[0.446; 1.054]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs Pregabalina	0	0%	0.7616	[0.375; 1.548]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs Topiramato	0	0%	0.4131	[0.188; 0.906]	⊕○○○
Pregabalina vs Topiramato	0	0%	0.5423	[0.332; 0.886]	⊕○○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Tabla 4-8. P-Score de la efectividad de los antiepilépticos (adición o coadyuvante) en adultos con epilepsia focal en primera línea de manejo: tasa de pacientes libres de crisis a 12 meses y reducción 50% de crisis

Tecnología	P-score	Tecnología	P-score
Libre de crisis a 12 meses		Reducción 50% de crisis	
Brivaracetam	0.863	Topiramato	0.9485
Topiramato	0.768	Levetiracetam	0.7541
Lacosamida	0.732	Gabapentina	0.5888
Oxcarbazepina	0.61	Lacosamida	0.5148
Levetiracetam	0.57	Pregabalina	0.4487
Lamotrigina	0.338	Lamotrigina	0.4303
Pregabalina	0.316	Brivaracetam	0.3409
Gabapentina	0.208	Oxcarbazepina	0.2399

Fuente: Elaboración propia.



4.2.4 Evaluación de seguridad

4.2.4.1 Primera línea de manejo

- ***Pacientes adultos con epilepsia indeterminada, generalizada y focal en primera línea de manejo:***

Para la evaluación de seguridad en el desenlace suspensión del tratamiento por eventos adversos, se realizó un metaanálisis en red agrupando los ensayos clínicos y las comparaciones evaluadas de los estudios que contemplaron las poblaciones de la pregunta 1, 2 y 3. Estas estimaciones aplican para tratamiento de primera línea en epilepsia indeterminada, generalizada y focal en adultos. Es importante señalar que la red incluyó algunas comparaciones con placebo y con otros fármacos que no son de interés para este posicionamiento con el fin de aumentar el poder y precisión de los resultados.

El ácido valproico, comparado con la carbamazepina, la lacosamida y el topiramato, mostró una diferencia estadísticamente significativa al indicar una menor probabilidad de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos, tal como se describe en la Tabla 4-9, considerándose la primera opción de tratamiento en términos de seguridad (ver Tabla 4-10). En contraste, la carbamazepina, comparada con la lacosamida, la lamotrigina y el levetiracetam, mostró una mayor probabilidad de suspensión del tratamiento.

La fenitoína fue el segundo medicamento en el ranking para este desenlace de seguridad. A pesar de que los intervalos de confianza no mostraron significancia estadística, al compararse con los demás fármacos, incluido el ácido valproico, la fenitoína mostró una menor probabilidad de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos.

Para efectos de evaluar la certeza de la evidencia, el metaanálisis en red mostró heterogeneidad moderada y buena consistencia. La varianza entre los estudios fue baja ($\text{Tau}^2 = 0.0372$, $\text{Tau} = 0.1928$), y el I^2 del 24.7% sugiere que una de la variabilidad observada se debe a la heterogeneidad real entre los estudios. Las pruebas de heterogeneidad total ($Q = 27.89$, $p = 0.1432$), dentro de los diseños ($Q = 5.67$, $p = 0.2255$) y entre diseños ($Q = 22.23$, $p = 0.1762$) no mostraron evidencias significativas de inconsistencia. Estos resultados indican que los efectos del tratamiento son relativamente consistentes entre los estudios incluidos. Además, el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados varió desde alto hasta algunas preocupaciones menores. Por lo tanto, la certeza de la evidencia para este desenlace oscila entre muy baja y moderada.



Figura 4-9. Forest plot de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en adultos con epilepsia indeterminada, generalizada o focal: suspensión del tratamiento debido a eventos adversos

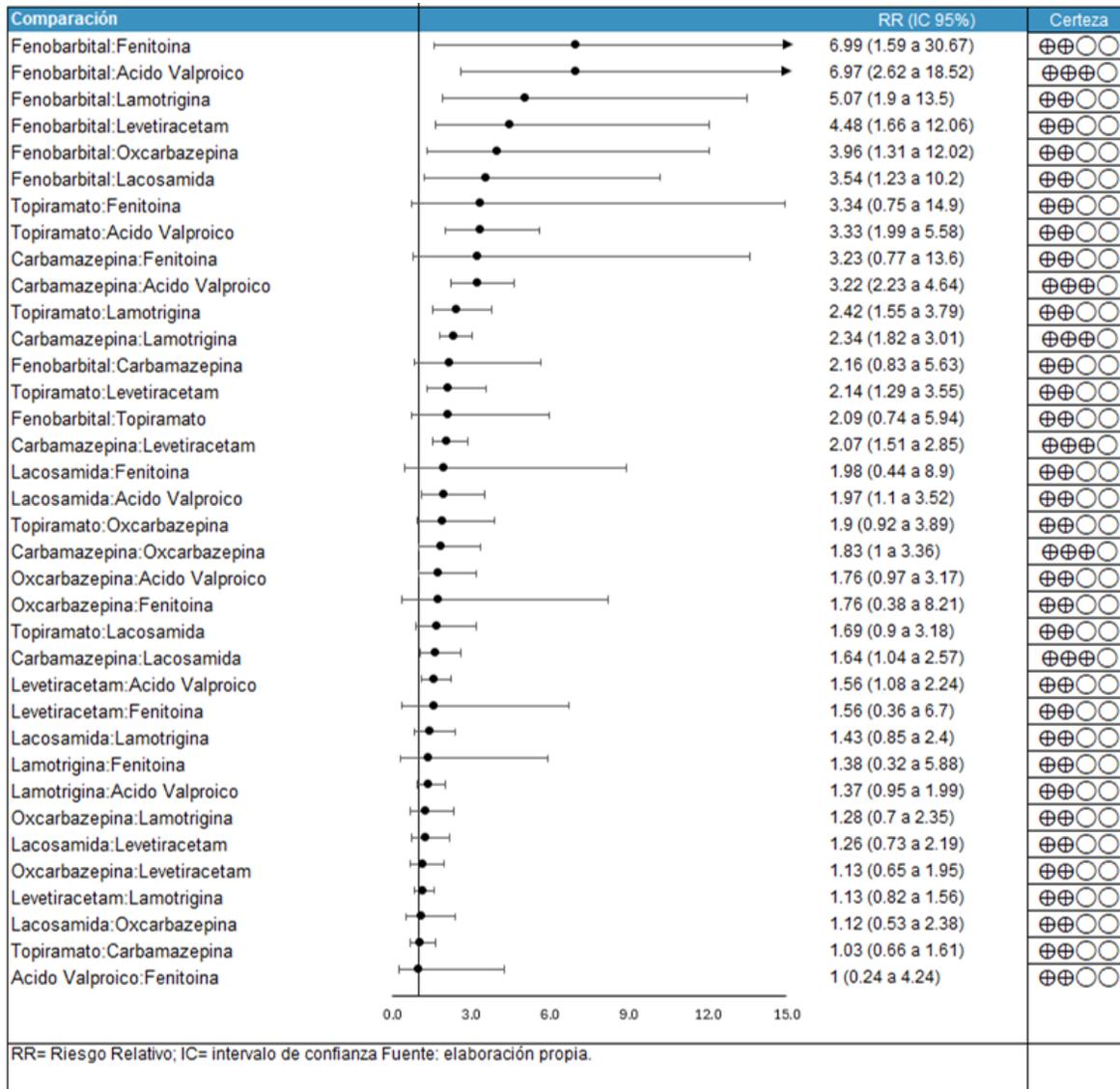
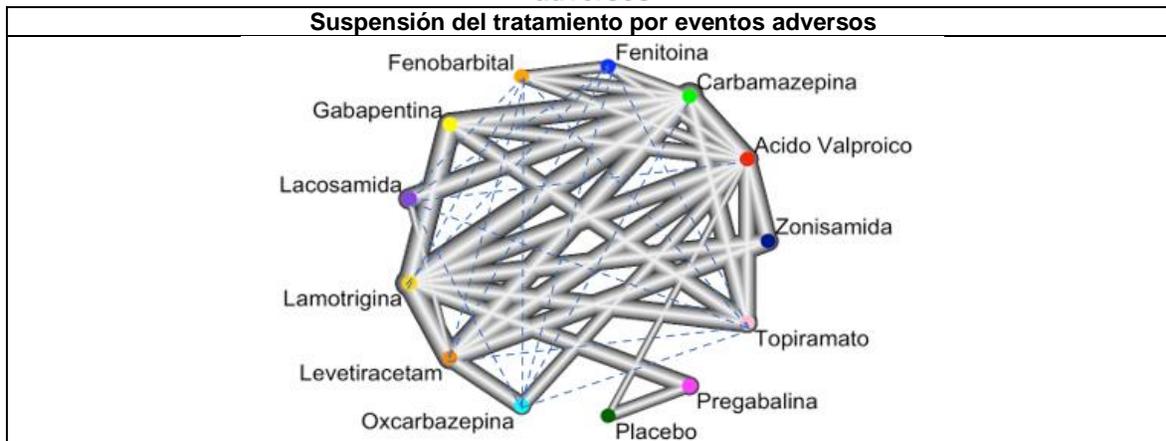


Tabla 4-9. Comparación de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en adultos con epilepsia indeterminada, generalizada o focal: suspensión del tratamiento debido a eventos adversos



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Suspensión del tratamiento por eventos adversos					
Acido Valproico vs. Carbamazepina	3	61%	0.310	[0.215; 0.448]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Fenitoína	2	79%	1.004	[0.238; 4.240]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Lacosamida	0	0%	0.508	[0.284; 0.908]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Lamotrigina	3	59%	0.728	[0.502; 1.055]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Levetiracetam	2	68%	0.643	[0.446; 0.925]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Oxcarbazepina	1	39%	0.569	[0.315; 1.026]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Topiramato	1	53%	0.300	[0.179; 0.502]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Fenitoína	1	75%	3.233	[0.768; 13.604]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Lacosamida	2	99%	1.637	[1.042; 2.571]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Lamotrigina	6	79%	2.344	[1.824; 3.011]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Levetiracetam	2	60%	2.070	[1.506; 2.845]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Oxcarbazepina	0	0%	1.832	[0.998; 3.363]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Topiramato	1	70%	0.967	[0.621; 1.504]	⊕⊕○○
Fenitoína vs. Lacosamida	0	0%	0.506	[0.112; 2.283]	⊕⊕○○
Fenitoína vs. Lamotrigina	0	0%	0.725	[0.170; 3.089]	⊕⊕○○
Fenitoína vs. Levetiracetam	0	0%	0.640	[0.149; 2.746]	⊕⊕○○
Fenitoína vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.567	[0.122; 2.636]	⊕⊕○○
Fenitoína vs. Topiramato	0	0%	0.299	[0.067; 1.331]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Lamotrigina	0	0%	1.432	[0.855; 2.398]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Levetiracetam	1	2%	1.265	[0.730; 2.192]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Oxcarbazepina	0	0%	1.120	[0.526; 2.383]	⊕⊕○○
Lacosamida vs. Topiramato	0	0%	0.591	[0.314; 1.111]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Levetiracetam	3	63%	0.883	[0.642; 1.216]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Oxcarbazepina	0	0%	0.782	[0.425; 1.438]	⊕⊕○○
Lamotrigina vs. Topiramato	1	67%	0.412	[0.264; 0.644]	⊕⊕○○
Levetiracetam vs. Oxcarbazepina	2	71%	0.885	[0.512; 1.530]	⊕⊕○○
Levetiracetam vs. Topiramato	0	0%	0.467	[0.281; 0.775]	⊕⊕○○
Oxcarbazepina vs. Topiramato	0	0%	0.528	[0.257; 1.082]	⊕⊕○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad



Tabla 4-10. P-score de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en adultos con epilepsia indeterminada, generalizada o focal: suspensión del tratamiento debido a eventos adversos

Tecnología	P-score
Suspensión del tratamiento por eventos adversos	
Acido Valproico	0.8941
Fenitoína	0.7685
Lamotrigina	0.723
Levetiracetam	0.6145
Oxcarbazepina	0.5273
Lacosamida	0.451
Carbamazepina	0.1641
Topiramato	0.1571
Fenobarbital	0.0192

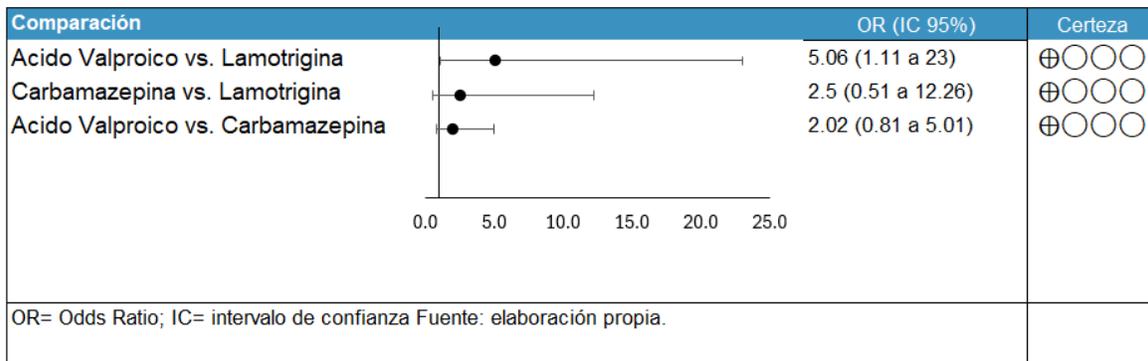
Fuente: Elaboración propia.

- ***Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes):***

Tres estudios observacionales, Charlton et al, 2017, Gerard et al, 2023 y Wood et al, 2015 evaluaron el desenlace retardo en el desarrollo fetal en mujeres gestantes expuestas a medicamentos antiepilépticos. Los estudios incluyeron en total 3097 pacientes con epilepsia generalizada expuestas a ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina y topiramato; así como 214 mujeres no expuestas. Como resultado del metaanálisis en red, el efecto de ácido valproico comparado con lamotrigina fue estimado con OR=5.06 (IC95% 1.11 a 23); carbamazepina comparada con lamotrigina con OR=2.5 (IC95% 0.51 a 12.26); ácido valproico comparado con carbamazepina con OR=2.02 (IC95% 0.81 a 5.01). La certeza de la evidencia fue muy baja por inconsistencia, incoherencia y algunas preocupaciones de riesgo de sesgo en los tres estudios. El ranking dado por los valores P-score posiciona los medicamentos en el orden lamotrigina (P-score 0.795), carbamazepina (P-score 0.501) y ácido valproico (P-score 0.174). Se puede apreciar la síntesis cuantitativa en Tabla 4-12.

El riesgo de sesgo de los estudios varía entre alto riesgo de sesgo y algunas preocupaciones. La calidad de los estudios se reduce debido a medición poco precisa de la exposición y el desenlace, medición de un número insuficiente de factores de confusión e inadecuado control de las variables de confusión incluidas.

Figura 4-10. Forest plot de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes): retardo en el desarrollo fetal



Con respecto al desenlace malformación en hijos de mujeres gestantes expuestas a medicamentos antiepilépticos. Los estudios incluyeron en total 92024 pacientes con epilepsia expuestas a clonazepam, carbamazepina, ácido valproico, topiramato, primidona, pregabalina, oxcarbazepina, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, fenobarbital, fenitoína y etosuximida; así como 9.335.323 mujeres no expuestas. Los resultados del metaanálisis en red se describen en la Tabla 4-11. La certeza de la evidencia es muy baja por inconsistencia, incoherencia y algunas preocupaciones de riesgo de sesgo en los estudios. El ranking dado por los valores P-score posiciona los medicamentos en el siguiente orden: lamotrigina (P-score 0.893), levetiracetam (P-score 0.736) y oxcarbazepina (P-score 0.649), carbamazepina (P-score 0.606), fenitoína (P-score 0.537), etosuximida (P-score 0.457), primidona (P-score 0.347), fenobarbital (P-score 0.230), topiramato (P-score 0.191) y ácido valproico (P-score 0.136).

El riesgo de sesgo de los estudios varía entre alto riesgo de sesgo y algunas preocupaciones. Las principales razones por las cuales la calidad de los estudios se reduce es la ausencia de medición adecuada para la exposición y el desenlace, así como la medición insuficiente de factores de confusión según la pregunta de estudio.

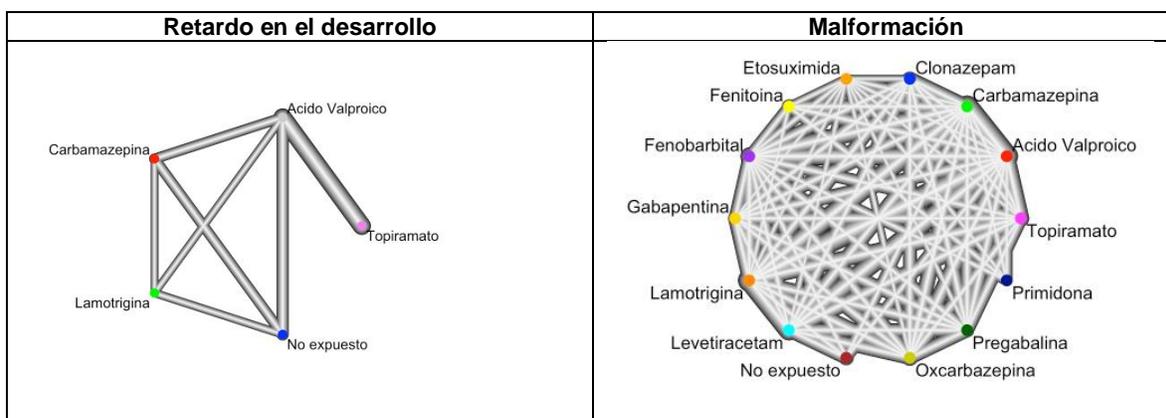


Tabla 4-11. Comparación de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes): retardo en el desarrollo fetal y malformación.

Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Retardo en el desarrollo.					
Acido Valproico vs Lamotrigina	1	99%	5.06	[1.11;23]	⊕○○○
Carbamazepina vs Lamotrigina	1	97%	2.5	[0.51;12.26]	⊕○○○
Acido Valproico vs Carbamazepina	2	100%	2.02	[0.81;5.01]	⊕○○○
Malformación					
Acido Valproico vs. Lamotrigina	11	88%	2.76	[1.94;3.91]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Gabapentina	1	67%	2.68	[1.18;6.1]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Levetiracetam	5	75%	2.43	[1.56;3.78]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Lamotrigina	3	52%	2.37	[1.37;4.09]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Gabapentina	1	62%	2.31	[0.93;5.69]	⊕⊕○○
Primidona vs. Lamotrigina	0	0%	2.17	[0.12;1.78]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Oxcarbazepina	4	76%	2.17	[1.14;4.13]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Levetiracetam	2	35%	2.09	[1.14;3.83]	⊕⊕○○
Primidona vs. Gabapentina	0	0%	2.08	[0.1;2.2]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Carbamazepina	11	89%	2.05	[1.42;2.97]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Lamotrigina	1	63%	2.01	[0.94;4.3]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Gabapentina	1	96%	1.96	[0.72;5.3]	⊕⊕○○
Primidona vs. Levetiracetam	0	0%	1.92	[0.13;2.08]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Oxcarbazepina	2	55%	1.87	[0.88;3.96]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Levetiracetam	1	62%	1.77	[0.8;3.93]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Lamotrigina	1	36%	1.77	[0.3;10.48]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Carbamazepina	6	78%	1.75	[0.33;0.98]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Gabapentina	1	41%	1.72	[0.25;11.65]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Pregabalina	1	64%	1.71	[0.79;3.7]	⊕⊕○○
Primidona vs. Oxcarbazepina	0	0%	1.69	[0.14;2.5]	⊕⊕○○
Pregabalina vs. Lamotrigina	1	68%	1.64	[0.28;1.35]	⊕⊕○○
Primidona vs. Carbamazepina	1	84%	1.61	[0.16;2.33]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Oxcarbazepina	1	80%	1.58	[0.65;3.85]	⊕⊕○○
Pregabalina vs. Gabapentina	1	100%	1.56	[0.23;1.74]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Etosuximida	2	94%	1.56	[0.27;9.1]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Levetiracetam	1	36%	1.56	[0.26;9.42]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Carbamazepina	2	71%	1.49	[0.31;1.44]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Pregabalina	1	60%	1.47	[0.62;3.47]	⊕⊕○○
Pregabalina vs. Levetiracetam	1	66%	1.43	[0.31;1.59]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Oxcarbazepina	1	38%	1.39	[0.22;8.86]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Clonazepam	2	68%	1.37	[0.65;2.9]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Lamotrigina	8	69%	1.34	[0.89;2.03]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Etosuximida	2	91%	1.33	[0.12;4.53]	⊕⊕○○
Primidona vs. Pregabalina	0	0%	1.33	[0.16;3.38]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Carbamazepina	2	95%	1.32	[0.13;4.45]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Gabapentina	1	71%	1.31	[0.57;3.02]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Primidona	1	81%	1.27	[0.33;4.79]	⊕⊕○○
Oxcarbazepina vs. Lamotrigina	3	58%	1.27	[0.41;1.53]	⊕⊕○○
Pregabalina vs. Oxcarbazepina	1	84%	1.27	[0.32;1.94]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Pregabalina	1	96%	1.25	[0.48;3.25]	⊕⊕○○
Oxcarbazepina vs. Gabapentina	1	86%	1.23	[0.32;2.08]	⊕⊕○○
Primidona vs. Etosuximida	1	74%	1.22	[0.1;6.81]	⊕⊕○○
Pregabalina vs. Carbamazepina	1	68%	1.2	[0.38;1.84]	⊕⊕○○



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Carbamazepina vs. Levetiracetam	3	34%	1.18	[0.71;1.96]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Clonazepam	2	63%	1.18	[0.37;1.96]	⊕⊕○○
Acido Valproico vs. Fenobarbital	6	73%	1.16	[0.69;1.96]	⊕⊕○○
Clonazepam vs. Etosuximida	1	40%	1.14	[0.17;7.47]	⊕⊕○○
Levetiracetam vs. Lamotrigina	7	91%	1.14	[0.57;1.36]	⊕⊕○○
Oxcarbazepina vs. Levetiracetam	2	54%	1.12	[0.44;1.82]	⊕⊕○○
Etosuximida vs. Pregabalina	1	40%	1.1	[0.17;7.27]	⊕⊕○○
Levetiracetam vs. Gabapentina	1	68%	1.1	[0.38;2.14]	⊕⊕○○
Fenobarbital vs. Primidona	1	68%	1.09	[0.28;4.31]	⊕⊕○○
Primidona vs. Clonazepam	0	0%	1.08	[0.21;4.16]	⊕⊕○○
Carbamazepina vs. Oxcarbazepina	3	73%	1.06	[0.54;2.06]	⊕⊕○○
Gabapentina vs. Lamotrigina	1	70%	1.03	[0.45;2.35]	⊕⊕○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Tabla 4-12. P-Score de la seguridad de antiepilépticos de primera línea en paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes): retardo en el desarrollo fetal y malformación.

Tecnología	P-score	Tecnología	P-score
Retardo en el desarrollo		Malformación	
Lamotrigina	0.795	Lamotrigina	0.839
Carbamazepina	0.501	Levetiracetam	0.736
Acido Valproico	0.174	Oxcarbazepina	0.649
-		Carbamazepina	0.606
-		Fenitoína	0.537
-		Etosuximida	0.457
-		Primidona	0.347
-		Fenobarbital	0.23
-		Topiramato	0.191
-		Acido Valproico	0.136

Fuente: Elaboración propia.

4.2.4.2 Primera adición o coadyuvante

- **Pacientes adultos con epilepsia generalizada y focal en primera adición o coadyuvante:**

En este apartado se exponen los resultados del metaanálisis realizado por el grupo de posicionamiento terapéutico para epilepsia generalizada para efectos de la evaluación de seguridad descrita a continuación.

En el desenlace de seguridad se evaluó la prevalencia de eventos adversos que llevaron a suspensión del tratamiento farmacológico se seleccionaron y meta-analizaron 75 ECA realizados por Anhut, 1994; Arroyo, 200; Baulac, 2010; Ben-Menachem, 2000; Ben-Menachem, 2007; Ben-Menachem, 2010; Beran, 1998; Beydoun, 2005; Biton, 2011; Biton, 2014; Brodie, 2004; Brodie, 2005; Brodie, 2009; Brodie, 2010; Bruni, 2000; Cereghino, 2000; Chadwick, 2002; Chung, 2010; Cramer, 2000; Elger, 2007; Elger, 2009; Elger, 2010; Faught, 1996; Faught, 2008; French, 2003; French, 2011; French, 2012; French, 2013; French, 2014; Gil-Nagel, 2009; Halász, 2009; Halford, 2011; Kälviäinen, 1998; Klein, 2015; Korean Topiramate Study Group, 1999; Krauss, 2012^a; Krauss, 2012b1; Krauss, 2012b2;

Lee, 2009; Lim, 2016; Lindberger, 2000; Lu, 2011; Naritoku, 2007; Peltola, 2009; Porter, 2007; Ryvlin, 2014; Sackellares, 2004; Schmidt, 1993; Sethi, 2002; Shorvon, 2000; Sivenius, 1991; Sperling, 2010a1; Sperling, 2010a2; Sperling, 2015; Tsai, 2006; UK Gabapentin Study Group, 1990; Wu, 2009; Xiao, 2009; Yamauchi, 2006; Yen, 2000; Zaccara, 2014; Lee, 2019; French 2016; Gilliam F, 1998; Guberman 2002; Hong 2016; French, 2010; Jawad, 1989; Klein, 2020; Smith 1987; Steiner 1999; Biton, 2010; French JA 2015; Kwan, 2014; McMurray, 2016, los cuales incluyeron 16957 pacientes en total y realizaron comparaciones para 66 intervenciones. Para ampliar la información dirigirse a la Tabla 4-13.

A partir del metaanálisis en red se encontró que las principales comparaciones de medicamentos que generaron retiros de los ensayos clínicos por mayor prevalencia de eventos adversos fueron fenobarbital vs. levetiracetam con un RR de 20,79 (IC 4,47 a 96,82) primidona vs. topiramato con un RR de 19,97 (IC 4,17 a 95,65), carbamazepina vs. levetiracetam con un RR de 6,64 (IC 1,34 a 32,73) y lacosamida vs. levetiracetam con un RR de 2,0689 (IC 1,2857 a 3,329). La certeza en la evidencia fue baja. El ranking dado por los valores P-score que posicionan en los primeros lugares de acuerdo con la menor prevalencia de eventos adversos al brivaracetam (P-score 0,8759), levetiracetam (P-score 0,7433), lamotrigina (P-score 0,697), gabapentina (P-score 0,5672), pregabalina (P-score 0,5514), fenitoína (P-score 0,5044), topiramato (P-score 0,3306), oxcarbazepina (P-score 0,3184), lacosamida (P-score 0,2344), carbamazepina (P-score 0,1258), fenobarbital (P-score 0,0486) y en el último lugar primidona (P-score 0,0021) siendo esta la que aporta la mayor cantidad de retiros debido a la prevalencia de eventos adversos. Se puede apreciar la síntesis cuantitativa en Tabla 4-14.

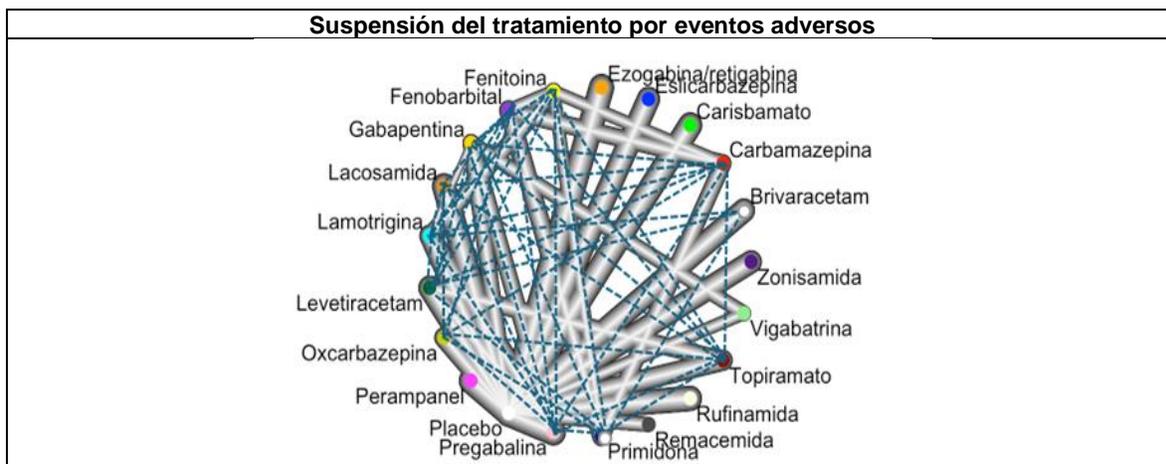


Tabla 4-13. Comparación de la seguridad de antiepilépticos (adicción o coadyuvante) en pacientes adultos con epilepsia generalizada y focal.

Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Suspensión del tratamiento por eventos adversos					
Fenobarbital vs. Levetiracetam	0	0%	20,79	[4,47; 96,82]	⊕○○○
Primidona vs. Topiramato	0	0%	19,97	[4,17; 95,65]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Lamotrigina	0	0%	19,78	[4,63; 84,55]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Gabapentina	0	0%	16,83	[3,44; 82,25]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Pregabalina	0	0%	16,58	[3,63; 75,66]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Topiramato	0	0%	12,00	[2,48; 58,02]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Oxcarbazepina	0	0%	11,45	[2,27; 57,75]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Lacosamida	0	0%	10,05	[2,11; 47,87]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Levetiracetam	0	0%	6,64	[1,34; 32,73]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Lamotrigina	0	0%	6,31	[1,39; 28,68]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Gabapentina	0	0%	5,37	[1,04; 27,76]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Pregabalina	0	0%	5,29	[1,09; 25,60]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Fenitoína	1	100%	4,81	[1,32; 17,58]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Topiramato	0	0%	3,83	[0,75; 19,63]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Oxcarbazepina	0	0%	3,65	[0,69; 19,47]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Lacosamida	0	0%	3,21	[0,64; 16,17]	⊕○○○
Lacosamida vs. Levetiracetam	0	0%	2,0689	[1,2857; 3,329]	⊕○○○
Lacosamida vs. Lamotrigina	0	0%	1,9684	[1,1116; 3,486]	⊕○○○
Lacosamida vs. Pregabalina	0	0%	1,6494	[1,0434; 2,607]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs. Pregabalina	0	0%	1,4479	[0,7742; 2,708]	⊕○○○
Fenitoína vs. Levetiracetam	0	0%	1,3797	[0,5436; 3,502]	⊕○○○
Fenitoína vs. Lamotrigina	1	100%	1,3127	[0,6006; 2,869]	⊕○○○
Gabapentina vs. Levetiracetam	0	0%	1,2355	[0,7026; 2,173]	⊕○○○
Lacosamida vs. Topiramato	0	0%	1,1938	[0,6703; 2,126]	⊕○○○
Gabapentina vs. Lamotrigina	1	3%	1,1754	[0,621; 2,225]	⊕○○○
Fenitoína vs. Gabapentina	0	0%	1,1168	[0,4071; 3,064]	⊕○○○
Fenitoína vs. Pregabalina	0	0%	1,100	[0,4482; 2,7]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Levetiracetam	0	0%	1,0511	[0,6336; 1,744]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs. Topiramato	0	0%	1,0479	[0,5112; 2,148]	⊕○○○
Lacosamida vs. Oxcarbazepina	0	0%	1,01392	[0,5824; 2,228]	⊕○○○
Gabapentina vs. Pregabalina	1	49%	0,985	[0,5915; 1,64]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Pregabalina	0	0%	0,838	[0,5389; 1,303]	⊕○○○
Levetiracetam vs. Pregabalina	1	53%	0,7973	[0,5733; 1,109]	⊕○○○
Fenitoína vs. Topiramato	0	0%	0,7961	[0,294; 2,156]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Levetiracetam	0	0%	0,7802	[0,4671; 1,303]	⊕○○○
Fenitoína vs. Oxcarbazepina	0	0%	0,7597	[0,2636; 2,189]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Lamotrigina	0	0%	0,7423	[0,4062; 1,356]	⊕○○○
Pregabalina vs. Topiramato	0	0%	0,7237	[0,4376; 1,197]	⊕○○○
Gabapentina vs. Topiramato	0	0%	0,7129	[0,3665; 1,387]	⊕○○○
Gabapentina vs. Oxcarbazepina	0	0%	0,6803	[0,3198; 1,447]	⊕○○○
Fenitoína vs. Lacosamida	0	0%	0,6669	[0,2532; 1,756]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Gabapentina	0	0%	0,6315	[0,3293; 1,211]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Pregabalina	0	0%	0,622	[0,3786; 1,022]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Topiramato	0	0%	0,6065	[0,3271; 1,125]	⊕○○○
Fenobarbital vs. Primidona	0	0%	0,6009	[0,3391; 1,065]	⊕○○○
Gabapentina vs. Lacosamida	0	0%	0,5972	[0,3205; 1,113]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Oxcarbazepina	0	0%	0,5787	[0,2836; 1,181]	⊕○○○
Levetiracetam vs. Topiramato	1	44%	0,577	[0,3596; 0,926]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Fenitoína	0	0%	0,5655	[0,2107; 1,518]	⊕○○○



Comparaciones	n	Prop-Directa	RR	IC 95%	Certeza
Levetiracetam vs. Oxcarbazepina	0	0%	0,5506	[0,2906; 1,043]	⊕○○○
Brivaracetam: vs.Topiramato	0	0%	0,4502	[0,245; 0,827]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Oxcarbazepina	0	0%	0,4296	[0,2138; 0,863]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Lacosamida	0	0%	0,3771	[0,2172; 0,655]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Fenobarbital	1	100%	0,3191	[0,1525; 0,668]	⊕○○○
Carbamazepina vs. Primidona	1	100%	0,1918	[0,094; 0,391]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Carbamazepina	0	0%	0,1176	[0,0231; 0,600]	⊕○○○
Fenitoína vs. Fenobarbital	1	100%	0,0664	[0,0195; 0,226]	⊕○○○
Lacosamida vs. Primidona	0	0%	0,0598	[0,0127; 0,281]	⊕○○○
Oxcarbazepina vs. Primidona	0	0%	0,0525	[0,0105; 0,262]	⊕○○○
Fenitoína vs. Primidona	1	100%	0,040	[0,0119; 0,134]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Fenobarbital	0	0%	0,0375	[0,0078; 0,181]	⊕○○○
Pregabalina vs. Primidona	0	0%	0,0363	[0,008; 0,163]	⊕○○○
Gabapentina vs. Primidona	0	0%	0,0357	[0,0074; 0,172]	⊕○○○
Lamotrigina vs. Primidona	0	0%	0,0304	[0,0072; 0,128]	⊕○○○
Levetiracetam vs. Primidona	0	0%	0,0289	[0,0063; 0,133]	⊕○○○
Brivaracetam vs. Primidona	0	0%	0,0225	[0,0047; 0,107]	⊕○○○

Fuente: Elaboración propia. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Certeza de la evidencia en todas las comparaciones: a. Alto riesgo de sesgo. b. Alta heterogeneidad. c. Inconsistencia. d. Intransitividad

Tabla 4-14. P-Score de la seguridad de antiepilépticos (adición o coadyuvante) en pacientes adultos con epilepsia generalizada y focal.

Tecnología	P-score
Suspensión del tratamiento por eventos adversos	
Placebo	0,9516
Brivaracetam	0,8759
Levetiracetam	0,7433
Lamotrigina	0,697
Gabapentina	0,5672
Pregabalina	0,5514
Fenitoína	0,5044
Topiramato	0,3306
Oxcarbazepina	0,3184
Lacosamida	0,2344
Carbamazepina	0,1258
Fenobarbital	0,0486
Primidona	0,0021

Fuente: Elaboración propia.

- **Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes) - primera adición o coadyuvante:**

En las indicaciones autorizadas por INVIMA de brivaracetam, clonazepam, gabapentina y pregabalina no se establece su uso como primera línea de manejo de la epilepsia (monoterapia) sino como terapia concomitante, complementaria o coadyuvante. En esta población no se identificaron estudios que permitieran una evaluación de efectividad o seguridad de estas tecnologías en el escenario de primera adición o coadyuvante. (Ver sección 5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico y **Anexo K4**. Listado de registros sanitarios de las tecnologías).

4.3 Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
2. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* agosto de 2009;151(4):W65-94.
4. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34.
5. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760-8.
6. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* septiembre de 2014;349:g5630.
7. Yepes-Núñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2019;115.
8. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods.* junio de 2012;3(2):98-110.
9. Assarzaghan F, Tabesh H, Hesami O, Derakhshanfar H, Beladi Moghadam N, Shoghli A, et al. The Role of Antiepileptic Treatment in the Recurrence Rate of Seizures After First Attack: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Child Neurol.* 2015;9(2):46-52.
10. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* enero de 2017;16(1):43-54.



11. Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, Jensen L, Li T, De Backer M, et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. diciembre de 2019;60(12):2437-47.
12. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. junio de 1997;27(3):195-204.
13. Biton V, Di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverenova I, Demchenko V, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav EB*. noviembre de 2010;19(3):352-8.
14. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. octubre de 1999;37(1):81-7.
15. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. septiembre de 2002;43(9):993-1000.
16. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*. noviembre de 1998;51(5):1282-8.
17. Christe W, Krämer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. marzo de 1997;26(3):451-60.
18. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. enero de 2013;54(1):117-25.
19. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 15 de septiembre de 2015;85(11):950-7.
20. Giri VP, Giri OP, Khan FA, Kumar N, Kumar A, Haque A. Valproic Acid versus Lamotrigine as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic - Clonic Seizures in Adults - A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res JCDR*. julio de 2016;10(7):FC01-04.
21. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. enero de 1995;58(1):44-50.



22. Jaiswal BK, Bhoi SK, Jha M, Samal P, Porey C. Equipotency of lacosamide to levetiracetam in new onset focal epilepsy: A randomized controlled trial. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(4):622-8.
23. Kim JH, Lee SK, Loesch C, Namgoong K, Lee HW, Hong SB, et al. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: A long-term, randomized, open-label trial. *Epilepsia.* abril de 2017;58(4):e70-4.
24. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* octubre de 2011;10(10):881-90.
25. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia.* enero de 2014;55(1):38-46.
26. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 10 de abril de 2021;397(10282):1363-74.
27. Marson AG, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess Winch Engl.* diciembre de 2021;25(75):1-134.
28. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res.* agosto de 2001;46(2):145-55.
29. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Adult EPITEG Collaborative Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* junio de 1994;57(6):682-7.
30. Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* noviembre de 2012;83(11):1093-8.
31. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 14 de junio de 2005;64(11):1868-73.



32. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E, Taubøll E, Isojärvi J, Gjerstad L. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav*. marzo de 2010;17(3):395-401.
33. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L, LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. julio de 2007;48(7):1292-302.
34. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia*. 1987;28 Suppl 3:S50-58.
35. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*. mayo de 1999;40(5):601-7.
36. Suresh SH, Chakraborty A, Virupakshaiah A, Kumar N. Efficacy and Safety of Levetiracetam and Carbamazepine as Monotherapy in Partial Seizures. *Epilepsy Res Treat*. 2015;2015:415082.
37. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. octubre de 2013;84(10):1138-47.
38. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J Clin Res Ed*. 16 de marzo de 1985;290(6471):815-9.
39. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. A comparison of phenytoin and valproate in previously untreated adult epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. enero de 1982;45(1):55-9.
40. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. marzo de 2015;56(3):450-9.
41. Zhu H, Deng X, Feng L, Lian Y, Han X, Guo Z, et al. Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: A multicenter, open-label, randomized study. *CNS Neurosci Ther*. julio de 2022;28(7):1072-80.



42. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, Gauer LJ, Cereghino JJ, for the N132 Study Group. Effect of Levetiracetam on Epilepsy-Related Quality of Life. *Epilepsia*. julio de 2000;41(7):868-74.
43. French JA, Costantini C, Brodsky A, Von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 10 de agosto de 2010;75(6):519-25.
44. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampamil for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 7 de agosto de 2012;79(6):589-96.
45. French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, et al. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: Interpretation of comparative outcomes. *Neurology*. 20 de septiembre de 2016;87(12):1242-9.
46. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology*. octubre de 1998;51(4):1018-25.
47. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, the EPAJ-119 Study Group. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures: Low-dose topiramate in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. octubre de 2002;106(4):183-9.
48. Hakami T, O'Brien TJ, Petty SJ, Sakellarides M, Christie J, Kantor S, et al. Monotherapy with levetiracetam versus older AEDs: a randomized comparative trial of effects on bone health. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:556-65.
49. Hakami T, Todaro M, Petrovski S, MacGregor L, Velakoulis D, Tan M, et al. Substitution monotherapy with levetiracetam vs older antiepileptic drugs: a randomized comparative trial. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1563-71.
50. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled Trial of Lamotrigine (Lamictar) for Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. junio de 1989;30(3):356-63.
51. Klein P, McLachlan R, Foris K, Nondonfaz X, Elmoufti S, Dimova S, et al. Effect of lifetime antiepileptic drug treatment history on efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with focal seizures: post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy Res*. 2020;167:106369.
52. Lee SK, Lee SA, Kim DW, Loesch C, Pelgrims B, Osakabe T, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative trial of levetiracetam and topiramate as adjunctive treatment for patients with focal epilepsy in Korea. *Epilepsy Behav*. 2019;97:67-74.



53. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(1):47-56.
54. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy. *Epilepsia*. marzo de 1993;34(2):312-22.
55. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine Monotherapy in Newly Diagnosed Untreated Epilepsy: A Double-Blind Comparison with Phenytoin. *Epilepsia*. mayo de 1999;40(5):601-7.
56. Tsai J, Yen D, Hsieh M, Chen S, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and Safety of Levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia*. enero de 2006;47(1):72-81.
57. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B, et al. Gabapentin (Neurontin) as Add-on Therapy in Patients with Partial Seizures: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Epilepsia*. julio de 1994;35(4):795-801.
58. 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*. enero de 2004;45(1):20-7.
59. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010;91(1):10-9.
60. 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 Res*. 2010;89(2-3):278-85.
61. 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*. julio de 2007;48(7):1308-17.
62. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and Tolerability of Levetiracetam 3000 mg/d in Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Double-Blind, Responder-Selected Study Evaluating Monotherapy. *Epilepsia*. octubre de 2000;41(10):1276-83.
63. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, Vajda FJE, Danta G, Black AB, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Lamotrigine in Treatment-Resistant Generalised Epilepsy. *Epilepsia*. diciembre de 1998;39(12):1329-33.



64. 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*. 8 de febrero de 2005;64(3):475-80.
65. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. enero de 2014;55(1):57-66.
66. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. febrero de 2011;52(2):234-42.
67. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 16 de noviembre de 2010;75(20):1817-24.
68. Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure*. 2004;13:S66-70.
69. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. enero de 2005;46(1):31-41.
70. Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: A randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia*. agosto de 2009;50(8):1899-909.
71. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforgues C, Group CVS. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Seizure*. 2000;9(3):224-32.
72. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I, et al. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 25 de julio de 2000;55(2):236-42.
73. Chadwick DW, Betts TA, Boddie HG, Crawford PM, Lindstrom P, Newman PK, et al. Remacemide hydrochloride as an add-on therapy in epilepsy: a randomized, placebo-controlled trial of three dose levels (300, 600 and 1200 mg/day) in a QID regimen. *Seizure*. 2002;11(2):114-23.
74. 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*. junio de 2010;51(6):958-67.



75. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, Gauer LJ, Cereghino JJ, for the N132 Study Group. Effect of Levetiracetam on Epilepsy-Related Quality of Life. *Epilepsia*. julio de 2000;41(7):868-74.
76. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine Acetate: A Double-blind, Add-on, Placebo-controlled Exploratory Trial in Adult Patients with Partial-onset Seizures. *Epilepsia*. marzo de 2007;48(3):497-504.
77. Elger CE, Stefan H, Mann A, Narurkar M, Sun Y, Perdomo C. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Epilepsy Res*. 2010;88(2-3):255-63.
78. 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*. marzo de 2009;50(3):454-63.
79. Faught E, Holmes GL, Rosenfeld WE, Novak G, Neto W, Greenspan A, et al. Randomized, controlled, dose-ranging trial of carisbamate for partial-onset seizures. *Neurology*. 11 de noviembre de 2008;71(20):1586-93.
80. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology*. junio de 1996;46(6):1684-90.
81. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 27 de mayo de 2003;60(10):1631-7.
82. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EMT, Shin P, Hall S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 3 de mayo de 2011;76(18):1555-63.
83. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK, the 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*. marzo de 2014;129(3):143-53.
84. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304. *Neurology*. 7 de agosto de 2012;79(6):589-96.
85. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. enero de 2013;54(1):117-25.



86. 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 Neurol Scand.* noviembre de 2009;120(5):281-7.
87. Group UGS. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet.* 1990;335:1114-7.
88. 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.* marzo de 2009;50(3):443-53.
89. Halford JJ, Ben-Menachem E, Kwan P, Ness S, Schmitt J, Eerdekens M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and tolerability of adjunctive carisbamate treatment in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* abril de 2011;52(4):816-25.
90. Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res.* 1998;30(1):31-40.
91. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia.* diciembre de 2015;56(12):1890-8.
92. Korean Topiramate Study Group. Topiramate in Medically Intractable Partial Epilepsies: Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Parallel Group Trial. *Epilepsia.* diciembre de 1999;40(12):1767-74.
93. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies: Tolerability and safety of perampanel. *Acta Neurol Scand.* enero de 2012;125(1):8-15.
94. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* mayo de 2012;78(18):1408-15.
95. Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim M, Lee SA, Lee SK, et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia.* marzo de 2009;50(3):464-74.
96. Lim KS, Lotay N, White R, Kwan P. Efficacy and safety of retigabine/ezogabine as adjunctive therapy in adult Asian patients with drug-resistant partial-onset seizures: a randomized, placebo-controlled phase III study. *Epilepsy Behav.* 2016;61:224-30.



97. Lindberger M, Alenius M, Frisén L, Johannessen SI, Larsson S, Malmgren K, et al. Gabapentin Versus Vigabatrin as First Add-On for Patients with Partial Seizures That Failed to Respond to Monotherapy: A Randomized, Double-Blind, Dose Titration Study. *Epilepsia*. octubre de 2000;41(10):1289-95.
98. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2011;31:221-9.
99. Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*. 16 de octubre de 2007;69(16):1610-8.
100. Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. marzo de 2009;50(3):406-14.
101. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology*. 10 de abril de 2007;68(15):1197-204.
102. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. enero de 2014;55(1):47-56.
103. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK. Randomized, Controlled Clinical Trial of Zonisamide as Adjunctive Treatment for Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. junio de 2004;45(6):610-7.
104. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res*. 1993;15(1):67-73.
105. Sethi A, Chandra D, Puri V, Mallika V. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurol India*. 2002;50(3):359-63.
106. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. septiembre de 2000;41(9):1179-86.
107. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-Blind Study of Gabapentin in the Treatment of Partial Seizures. *Epilepsia*. agosto de 1991;32(4):539-42.



108. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III , double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. febrero de 2015;56(2):244-53.
109. Sperling MR, Greenspan A, Cramer JA, Kwan P, Kälviäinen R, Halford JJ, et al. Carisbamate as adjunctive treatment of partial onset seizures in adults in two randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia*. marzo de 2010;51(3):333-43.
110. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. noviembre de 1993;43(11):2292-2292.
111. Tsai J, Yen D, Hsieh M, Chen S, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and Safety of Levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia*. enero de 2006;47(1):72-81.
112. Wu X, Hong Z, Wu X, Wu L, Wang X, Zhou D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. marzo de 2009;50(3):398-405.
113. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*. 2009;61(4):233-9.
114. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. *Psychiatry Clin Neurosci*. agosto de 2006;60(4):507-15.
115. Yen D, Yu H, Guo Y, Chen C, Yiu C, Su M. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*. septiembre de 2000;41(9):1162-6.
116. Yen D, Yu H, Guo Y, Chen C, Yiu C, Su M. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*. septiembre de 2000;41(9):1162-6.
117. Zaccara G, Almas M, Pitman V, Knapp L, Posner H. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia*. julio de 2014;55(7):1048-57.
118. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 14 de junio de 2005;64(11):1874-8.



119. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0131130.
120. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. septiembre de 2013;54(9):1621-7.
121. Bromley RL, Bullen P, Campbell E, Craig J, Ingham A, Irwin B, et al. Neurodevelopment of babies born to mothers with epilepsy: A prospective observational cohort study. *Epilepsia*. septiembre de 2023;64(9):2454-71.
122. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. septiembre de 2014;85(9):1029-34.
123. Charlton RA, McGrogan A, Snowball J, Yates LM, Wood A, Clayton-Smith J, et al. Sensitivity of the UK Clinical Practice Research Datalink to Detect Neurodevelopmental Effects of Medicine Exposure in Utero: Comparative Analysis of an Antiepileptic Drug-Exposed Cohort. *Drug Saf*. mayo de 2017;40(5):387-97.
124. Christensen J, Zoega H, Leinonen MK, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, et al. Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population-based cohort study from the Nordic countries. *Lancet Reg Health Eur*. marzo de 2024;38:100849.
125. Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, Bjørk MH, Leinonen MK, Nørgaard M, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol*. marzo de 2023;93(3):551-62.
126. Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 22 de marzo de 2005;64(6):955-60.
127. Dmitrenko DV, Shnayder NA, Kiselev IA, Shulmin AV, Zhironova NV, Shapovalova EA, et al. Problems of rational therapy for epilepsy during pregnancy. *Open J Obstet Gynecol*. 2014;4(9):506-15.
128. Dreier JW, Christensen J, Igland J, Gissler M, Leinonen MK, Vegrim HM, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medications and Risk of Epilepsy in Children of Mothers With Epilepsy. *JAMA Netw Open*. 5 de febrero de 2024;7(2):e2356425.
129. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 14 de febrero de 2006;66(3):354-60.



130. Gerard EE. «Not Valproic Acid» Is Not Without Risk: In Utero Exposure to Topiramate Is Associated With an Increased Risk of Neurodevelopmental Disorders. *Epilepsy Curr.* 2023;23(1):14-7.
131. Green MW, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache.* 2012;52(7):1070-84.
132. Hoeltzenbein M, Bartz I, Fietz AK, Lohse L, Onken M, Dathe K, et al. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study. *Epilepsia.* enero de 2024;65(1):26-36.
133. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. junio de 1996;85(6):739-46.
134. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almquist C, et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One.* 2019;14(8):e0214180.
135. Mari L, Placidi F, Romigi A, Tombini M, Del Bianco C, Ulivi M, et al. Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* marzo de 2022;43(3):1993-2001.
136. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure.* marzo de 2010;19(2):112-9.
137. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology.* 22 de enero de 2013;80(4):400-5.
138. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 8 de agosto de 2006;67(3):407-12.
139. Meischenguiser R, D’Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav EB.* abril de 2004;5(2):163-7.
140. Pennell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav EB.* agosto de 2012;24(4):449-56.
141. Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, Fischer-Rasmussen W, Gram L, Hansen M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand.* marzo de 1998;97(3):164-70.



142. Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand.* enero de 2004;109(1):9-13.
143. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* septiembre de 1997;38(9):981-90.
144. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA, Slone D, Rosenberg L, et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet Lond Engl.* 7 de febrero de 1976;1(7954):272-5.
145. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia.* febrero de 2017;58(2):274-81.
146. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* julio de 2011;10(7):609-17.
147. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* junio de 2018;17(6):530-8.
148. Trivedi M, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Res.* octubre de 2018;146:50-3.
149. Vajda FJE, O'Brien T, Lander C, Graham J, Eadie M. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia.* agosto de 2014;55(8):1229-34.
150. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia.* septiembre de 2009;50(9):2130-9.
151. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol.* marzo de 1994;51(3):250-3.
152. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia.* julio de 2015;56(7):1047-55.



5 Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

5.1 Generalidades de los grupos terapéuticos

Desde la utilización de fenobarbital en 1912 y fenitoína en 1938, el número de medicamentos eficaces para el tratamiento de la epilepsia ha ido en aumento, hasta contar actualmente con diferentes opciones terapéuticas para el adecuado control de la enfermedad (1).

Al seleccionar el tratamiento antiepiléptico es importante enfocarse en obtener el mejor control de las crisis a un nivel aceptable de efectos adversos. El grado de éxito varía en función del tipo de crisis, la causa y otros factores. En general, se inicia el tratamiento con monoterapia con ajuste de la dosis, basado en las concentraciones plasmáticas cuando sea posible (ajuste dosis/respuesta). Para minimizar la toxicidad, se prefiere el tratamiento con un solo medicamento. En algunos pacientes, será necesario el tratamiento con varios antiepilépticos para controlar su condición de salud (2,3). Muchos pacientes con un diagnóstico nuevo de epilepsia entran en remisión a largo plazo poco después de iniciar la terapia farmacológica. Por esta razón, la elección correcta del tratamiento antiepiléptico de primera línea para personas con convulsiones recién diagnosticadas es de gran importancia. En mujeres en edad fértil, la elección del fármaco antiepiléptico debe tener en cuenta el riesgo de teratogenicidad de determinados fármacos antiepilépticos (4,5).

Los barbitúricos (fenobarbital, primidona) son un grupo de fármacos con propiedades sedantes e hipnóticas. El fenobarbital fue introducido en 1912, luego del bromuro de potasio, el único fármaco antiepiléptico disponible desde 1857. El fenobarbital marcó un cambio en la terapéutica de la epilepsia ya que presentaba una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos que los bromuros, por lo que rápidamente se convirtió en el medicamento de elección para el tratamiento de la epilepsia. Actualmente, no es un medicamento de elección en la mayoría de las crisis epilépticas, pero se acepta como una alternativa en el arsenal de Medicamentos anti-crisis (MAC). La primidona ejerce su actividad gracias a las propiedades anticonvulsivas de tres sustancias activas: primidona como tal y sus dos principales metabolitos fenobarbital y feniletilmalonamida (FEMA) (6–8).

La fenitoína, clasificada en el grupo de derivados de hidantoína, se introdujo en 1938 y con su desarrollo se demostró que para obtener un efecto antiepiléptico no es necesario tener efectos hipnóticos o sedantes. La introducción de nuevos MAC con cinética más favorable y mejor tolerabilidad, ha promovido la reducción del uso de fenitoína tanto en situaciones de emergencia como de forma crónica (6,7).

La etosuximida, un derivado de succinimida, se empezó a investigar en 1951, demostrando su eficacia para el tratamiento de crisis de ausencia, pero no para crisis tónico clónicas (3,6).

Las benzodiazepinas se utilizan principalmente en el tratamiento del insomnio y la ansiedad, pero son eficaces también como anticonvulsivantes. En 1965 se utilizaron por primera vez en el tratamiento de la epilepsia, principalmente en el tratamiento de emergencia. Actualmente, representan un grupo de MAC importante, a pesar de los avances en terapéutica. En tratamientos a corto plazo resultan eficaces, seguras y con una acción rápida, pero en tratamientos prolongados pueden aparecer problemas de tolerancia, dependencia, abuso y síndrome de abstinencia (7,9). Las tecnologías incluidas en el PT que pertenecen a este grupo son clonazepam y clobazam.

Los derivados de carboxamida incluyen los medicamentos carbamazepina y oxcarbazepina. La carbamazepina está químicamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos, ya que se desarrolló junto con la imipramina a finales de la década de 1950. La carbamazepina se estableció en el mercado mundial como uno de los MAC más importantes, empleado en primera línea para tratar crisis parciales y generalizadas (excluyendo las ausencias y mioclonías), de manera principal las secundariamente generalizadas. La oxcarbazepina es un cetoanálogo de la carbamazepina, siendo químicamente semejante a ésta, pero con un camino metabólico diferente; es un profármaco que se metaboliza rápidamente en el derivado mono-hidróxido (DMH). En comparación con la carbamazepina, la oxcarbazepina es un inductor enzimático menos potente (3,7).

El ácido valproico o valproato, un derivado de ácidos grasos, se usó como disolvente hasta principios de 1960. Fue uno de los primeros fármacos que demostró que no era necesario que los antiepilépticos se basaran en compuestos cíclicos con oxígeno, carbono y nitrógeno para lograr un efecto antiepiléptico. Las formulaciones de esta tecnología comprenden ácido valproico, valproato de sodio y divalproato de sodio (también llamado divalproex sódico), pero independientemente de la forma de administración, en sangre circula el ion valproato (6,7,10). Este fármaco es un antiepiléptico de amplio espectro, útil en el tratamiento de crisis de ausencia, mioclónicas, tónico-clónicas y focales. Sin embargo, su potencial teratogénico hace que se limite su uso, especialmente en mujeres en edad fértil, embarazadas o con deseo de gestación. En el país se recomienda realizar una evaluación del riesgo/beneficio previo a la administración de este MAC, o suspenderlo si una paciente queda en embarazo o si planea hacerlo, y considerar otras alternativas terapéuticas (3,11).

Los gabapentinoides consisten en una molécula de ácido gamma-aminobutírico (GABA) con unión covalente a un anillo de ciclohexano lipofílico (gabapentina) y a isobutano (pregabalina). Al contrario de lo que podría esperarse por su estructura química, estos fármacos no ejercen su acción antiepiléptica a través de mecanismos gabaérgicos (3,7). Además de su indicación en epilepsia, estos fármacos se usan en dolor neuropático, síndrome de fibromialgia y trastorno de ansiedad generalizada, siendo las dos últimas indicaciones exclusivas para pregabalina (12). El uso de estos MAC puede llevar a aumento de dosis, síndrome de abstinencia y abuso (13).

Al grupo “otros antiepilépticos” pertenecen los fármacos lamotrigina, topiramato, levetiracetam, lacosamida y brivaracetam (14). El desarrollo de nuevo fármacos busca



responder a necesidades como nuevos mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos para el tratamiento de la epilepsia, también ofrecen menos efectos adversos con respecto a los antiepilépticos tradicionales en general. La estructura química de estas moléculas difiere ampliamente: la lamotrigina es un derivado de feniltiazina, no relacionado con los MAC anteriores, el topiramato es un derivado del monosacárido natural D-fructosa sustituido con un grupo sulfamato, el levetiracetam es una pirrolidina similar al piracetam, el brivaracetam es un análogo del levetiracetam y la lacosamida es un enantiómero estereoselectivo del aminoácido L-serina que forma parte de los aminoácidos funcionales sintetizados como potenciales medicamentos antiepiléptico (7,15).

Ya que los MAC se pueden agrupar según diferentes criterios, se presenta una clasificación adicional desde el punto de vista clínico que se basa en el espectro de actividad (2,5):

- Antiepilépticos con espectro de actividad amplio, que son eficaces en varios tipos de crisis: ácido valproico, brivaracetam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato.
- Antiepilépticos con espectro de actividad estrecho, por ejemplo, eficaces en convulsiones focales o en convulsiones tónico-clónicas sin mioclonías ni ausencias: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, oxcarbazepina, pregabalina, primidona.
- Uso limitado: clobazam, clonazepam, etosuximida.

5.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

La identificación de las tecnologías con indicación en epilepsia se basó en la revisión de la base de datos de registros sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (12), lo que permitió verificar los medicamentos aprobados en Colombia con indicación específica en la condición de salud de interés. También, se verificaron recomendaciones de tratamiento para epilepsia en la guía de intervención del Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental de la OMS (mhGAP 2023) y la guía NICE de Epilepsia en niños, jóvenes y adultos (NG217) (16,17).

Posteriormente, se realizó la búsqueda de los grupos ATC de los principios activos identificados en las etapas anteriores con el fin de identificar otras moléculas pertenecientes al mismo grupo ATC, verificar su indicación INVIMA y así consolidar la búsqueda de los principios activos objeto del PT. Dicha información se revisó en el ATC/DDD Index 2024 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (14).

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de epilepsia fueron: que el medicamento se encontrara disponible en el país, es decir, que contara con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigentes/en trámite de renovación) (verificación realizada en la base de datos INVIMA con corte a diciembre de 2023), y que el medicamento contara con indicación aprobada por INVIMA para epilepsia.

En la Tabla 5-1. Principios activos evaluados según clasificación ATCse presentan los medicamentos que conforman los grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de la epilepsia en adultos con indicación aprobada por INVIMA.

Tabla 5-1. Principios activos evaluados según clasificación ATC

Grupo farmacológico	Principio activo	Código ATC
Gabapentinoides	Gabapentina	N02BF01
	Pregabalina	N02BF02
Barbitúricos y derivados	Fenobarbital	N03AA02
	Primidona	N03AA03
Derivados de hidantoína	Fenitoína	N03AB02
Derivados de succinimida	Etosuximida ⁴	N03AD01
Derivados de benzodiazepinas	Clonazepam	N03AE01
	Clobazam	N05BA09
Derivados de carboxamida	Carbamazepina	N03AF01
	Oxcarbazepina	N03AF02
Derivados de ácidos grasos	Ácido valproico ⁵	N03AG01
	Lamotrigina	N03AX09
Otros antiepilépticos	Topiramato	N03AX11
	Levetiracetam	N03AX14
	Lacosamida	N03AX18
	Brivaracetam	N03AX23

Fuente: elaboración propia a partir base de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (12) y WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (14).

En concordancia con las preguntas de investigación, se realizó una verificación adicional de las indicaciones INVIMA con el fin de identificar si las tecnologías seleccionadas tenían alguna restricción a cierta población por tipo de epilepsia. Ya que estas indicaciones no fueron específicas para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo, se revisaron las

⁴ La etosuximida se incluyó en las tecnologías del PT por recomendación de expertos clínicos. Este es un medicamento que no cuenta con registros sanitarios disponibles en el país. Actualmente, se autoriza su comercialización bajo la modalidad de medicamentos vitales no disponibles (12,18). Los expertos clínicos sugirieron tener en cuenta esta tecnología como una opción terapéutica para el tratamiento de crisis de ausencia. Por esta razón, y con el visto bueno del Ministerio de Salud, se incluyó dentro de las alternativas a evaluar.

⁵ Ácido valproico (ATC N03AG01) agrupa las diferentes formulaciones de valproato que incluyen ácido valproico (cápsula de liberación no modificada), valproato de sodio (jarabe) y divalproato de sodio, también conocido como divalproex sódico (tableta de liberación modificada [retardada y prolongada]).

contraindicaciones del INVIMA⁶ para identificar las tecnologías de la pregunta de investigación 6 (paciente adulta con epilepsia en edad fértil ya sea que esté planeando un embarazo o gestante). De esta forma se confirmó la indicación aprobada por INVIMA para cada grupo. En la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** se presentan los resultados de la revisión.

Tabla 5-2. Indicaciones INVIMA de las tecnologías evaluadas según tipo de epilepsia o población

Principio activo	Código ATC	Antiepiléptico	Epilepsia generalizada	Epilepsia focal	Embarazo ⁷
Gabapentina	N02BF01			X (adición)	X
Pregabalina	N02BF02			X (adición)	X
Fenobarbital	N03AA02	X			X
Primidona	N03AA03	X			X
Fenitoína	N03AB02		X	X	
Clonazepam	N03AE01		X (adición)	X (adición)	X
Clobazam	N05BA09		X (adición)	X (adición)	
Carbamazepina	N03AF01	X			X
Oxcarbazepina	N03AF02		X	X	X
Ácido valproico	N03AG01		X	X	X
Lamotrigina	N03AX09		X	X	X
Topiramato	N03AX11		X	X	
Levetiracetam ⁸	N03AX14		X (adición)	X	X
Lacosamida	N03AX18		X (adición)	X	
Brivaracetam	N03AX23			X (adición)	X

⁶ Las contraindicaciones del INVIMA se consultaron entre el 5 y el 7 de febrero de 2024 en la página web del sistema de trámites en línea – Consulta datos de productos. Esta información es de libre acceso para el público en general y puede ser consultada en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

⁷ Para las tecnologías carbamazepina, clonazepam, lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina la contraindicación en embarazo estuvo sujeta a la verificación de la evidencia disponible para definir de forma objetiva si pueden usarse en mujeres en edad fértil, **de manera complementaria a las contraindicaciones del registro sanitario INVIMA, en los cuales no había uniformidad en la información.** El ácido valproico está contraindicado por INVIMA en la profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas. También está contraindicado en el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, y en mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo (12). La decisión sobre los medicamentos a posicionar en este grupo se basó adicionalmente en el concepto de expertos clínicos.

⁸ Levetiracetam está aprobado por INVIMA como monoterapia en epilepsia focal y como terapia complementaria en epilepsia generalizada y focal. Sin embargo, en el listado UNIRS no figura explícitamente la indicación de terapia complementaria, razón por la que se estableció el uso de esta tecnología también en monoterapia en epilepsia generalizada (12,19).



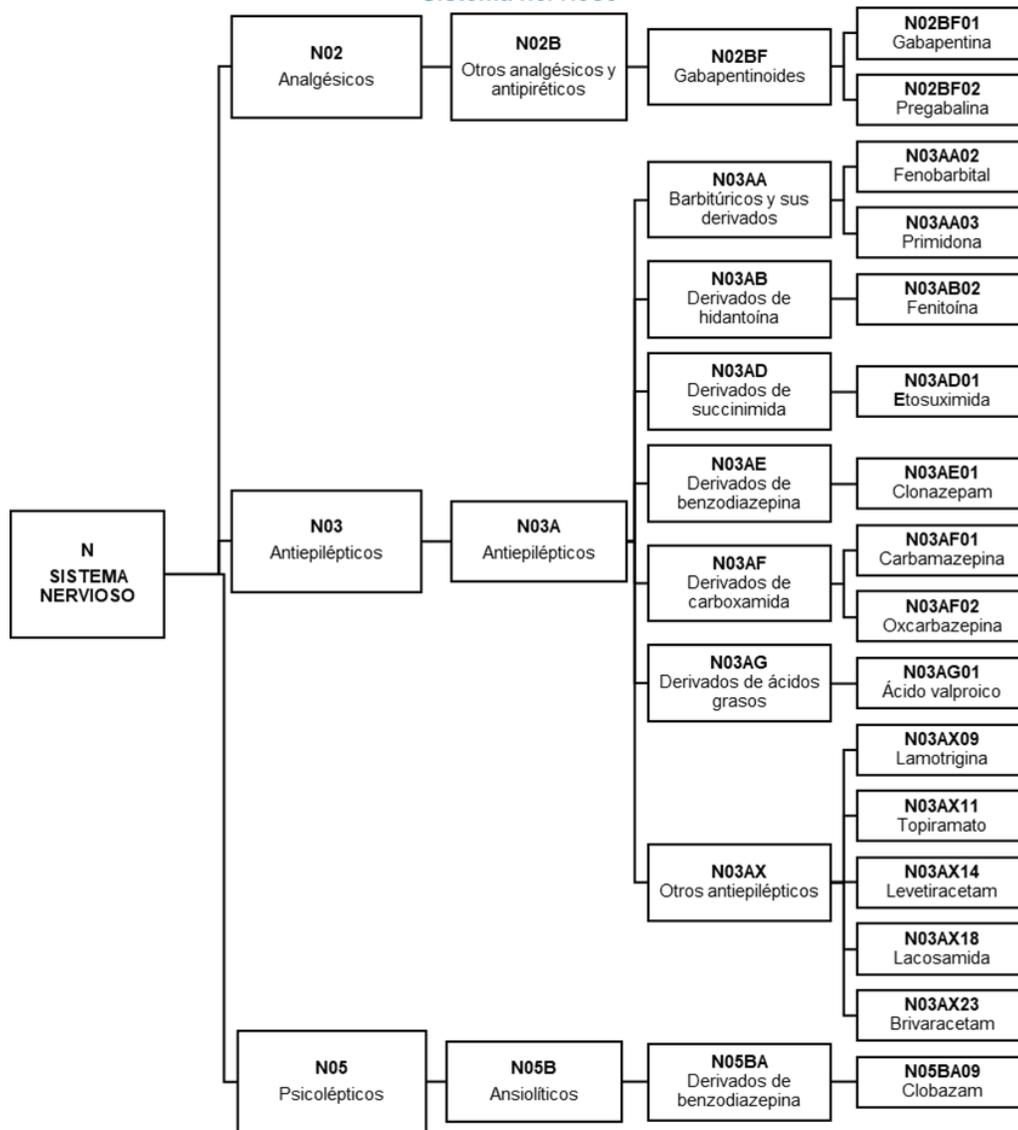
Nota: el término adición se refiere a que la indicación INVIMA solo aprueba el uso del medicamento como terapia de adición, coadyuvante, complementaria o concomitante. No se presentan datos de etosuximida porque no cuenta con registros sanitarios actualmente comercializados.

Fuente: elaboración propia a partir base de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (12).

La selección final de las tecnologías que hacen parte de cada pregunta de investigación se basó en la indicación aprobada por INVIMA en el registro sanitario o a través del listado UNIRS, pero se depuró de acuerdo con el concepto de expertos clínicos (Ver sección 3.4.2. Intervenciones no incluidas).

En la Figura 5-1 se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de la epilepsia con indicación aprobada por INVIMA y que forman parte de las preguntas de investigación.

Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en epilepsia pertenecientes al nivel anatómico N: Sistema nervioso



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (14).

Algunos de los medicamentos identificados en la revisión de la base de datos de registros sanitarios del INVIMA (12) no se incluyeron en el posicionamiento terapéutico a pesar de contar con indicación en epilepsia por las siguientes razones:

- Medicamentos con indicación INVIMA armonizada específicamente para síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Dravet (Ver sección 3.4.1. Población no incluida):
 - Cannabidiol



- Rufinamida
- Medicamentos cuya indicación INVIMA armonizada está restringida a epilepsia refractaria (Ver sección 3.4.1. Población no incluida):
 - Vigabatrina
 - Flunarizina
- Medicamentos inyectables: no se incluyeron en el PT ya que no hacen parte del manejo crónico de la epilepsia, sino que se usan principalmente a nivel hospitalario, por ejemplo, en la atención del estatus epiléptico. Estas tecnologías son:
 - Diazepam
 - Sulfato de magnesio
 - Ácido valproico (solución inyectable)
 - Brivaracetam (solución inyectable)
 - Fenitoína (solución inyectable)
 - Fenobarbital (solución inyectable)
 - Lacosamida (solución inyectable)
 - Levetiracetam (solución inyectable)
- Perampanel: este medicamento antiepiléptico fue identificado en la revisión de la base de datos INVIMA con corte a diciembre de 2023, momento en el que contaba con registros sanitarios vigentes. Sin embargo, durante la ejecución del contrato, el Ministerio de Salud informó al grupo desarrollador que los registros sanitarios se vencieron ante la decisión del único titular de no comercializar el medicamento. En la base de datos INVIMA de marzo de 2024, se confirmó que los registros sanitarios cambiaron su estado a “vencido”, y por esta razón, perampanel se omitió de las preguntas de investigación.
- Medicamentos con registros sanitarios vencidos, cancelados, o con pérdida de fuerza ejecutoria: si bien estos medicamentos se comercializaron en Colombia con indicación aprobada por INVIMA en epilepsia, actualmente no están disponibles en el país:
 - Tiagabina
 - Felbamato⁹

5.3 Mecanismos de acción

Los fármacos antiepilépticos suprimen las convulsiones al reducir la excitabilidad neuronal. No se conoce el mecanismo de acción exacto de todos los MAC, algunos pueden tener múltiples mecanismos de acción (4). Se han reconocido al menos tres mecanismos de acción principales: modulación de canales iónicos dependientes de voltaje, incremento de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, atenuación de la transmisión excitatoria

⁹ Felbamato es un medicamento que no cuenta con registros sanitarios disponibles en el país. Actualmente, se autoriza su comercialización bajo la modalidad de medicamentos vitales no disponibles. De acuerdo con la información de autorización de medicamentos vitales no disponibles de la página web de Datos Abiertos (20), felbamato se ha solicitado en el país para el tratamiento de síndromes epilépticos especiales y epilepsia refractaria, indicaciones que no son del alcance de este PT.

(particularmente mediada por glutamato). Sin embargo, no se descarta que otros blancos celulares y moleculares puedan intervenir en la acción anticonvulsivante (21).

Barbitúricos y derivados (ATC N03AA)

Los barbitúricos deprimen la corteza sensorial, disminuyen la actividad motora, alteran la función cerebelosa, producen somnolencia, sedación e hipnosis, y presentan actividad anticonvulsivante. El *fenobarbital* es un barbitúrico de acción prolongada. La depresión del sistema nervioso central se da por su unión al receptor GABA_A (en el sitio de unión de barbitúricos), esta unión potencia la respuesta gabaérgica en el sistema nervioso central; además, a dosis altas es gabamimético. La *primidona* disminuye la excitabilidad de las neuronas y aumenta el umbral convulsivo de forma similar al fenobarbital. Se cree que los efectos anticonvulsivantes se deben tanto a la primidona como a sus dos metabolitos activos, el fenobarbital y la feniletilmalonamida (PEMA), cuyas acciones pueden ser sinérgicas, aunque la contribución relativa de estas tres sustancias al efecto clínico no ha sido establecida de forma concluyente; PEMA puede mejorar la actividad del fenobarbital (2,8,10).

Derivados de hidantoína (ATC N03AB)

La *fenitoína* estabiliza las membranas neuronales y disminuye la actividad convulsiva al aumentar el flujo de salida o disminuir el flujo de entrada de iones de sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora durante la generación de impulsos nerviosos. El mecanismo de acción anticonvulsivante está principalmente relacionado con la unión al canal de sodio dependiente de voltaje en estado inactivado reduciendo la frecuencia de descargas repetidas de potenciales de acción. También se ha reportado que puede bloquear canales de calcio activados por alto voltaje, disminuyendo la liberación de glutamato durante el estado post-ictal (10,21).

Derivados de succinimida (ATC N03AD)

La *etosuximida* aumenta el umbral convulsivo y suprime el patrón paroxístico de puntas y ondas en las crisis de ausencia; también deprime la transmisión nerviosa en la corteza motora. La etosuximida inhibe los canales de calcio tipo T, estos canales intervienen en la actividad marcapasos de las neuronas talámicas relacionadas con los ritmos de 3 ciclos por segundo que se observan en forma característica en la EEG de los pacientes con ausencias (6,10).

Derivados de benzodiazepinas (ATC N03AE y N05BA)

El efecto anticonvulsivo de las benzodiazepinas se debe principalmente a su capacidad para potenciar la inhibición sináptica mediada por GABA, ya que el receptor de benzodiazepinas es una parte integral del receptor GABA_A. Las benzodiazepinas no se unen a los receptores GABA_B. El *clonazepam* es una benzodiazepina de acción prolongada con una marcada acción ansiolítica y anticonvulsivante. Se une a receptores de benzodiazepina estereoespecíficos en la neurona postsináptica de GABA en varios sitios

dentro del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico y la formación reticular. La mejora del efecto inhibitor del GABA sobre la excitabilidad neuronal resulta del aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones cloruro. Este cambio en los iones cloruro produce hiperpolarización y estabilización. El *clonazepam* es una benzodiazepina de acción intermedia a prolongada que posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorelajante y ansiolítico. Se desconoce el mecanismo exacto, pero se cree que su acción anticonvulsivante está relacionada con su capacidad para aumentar la actividad de GABA de la misma manera que otras benzodiazepinas. También se ha descrito que suprime la descarga de picos y ondas en las crisis de ausencia al deprimir la transmisión nerviosa en la corteza motora, y disminuye rápidamente otros tipos de actividad paroxística (3,8,10).

Derivados de carboxamida (ATC N03AF)

Los derivados de carboxamida estabilizan las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. No se ha definido el mecanismo exacto del efecto anticonvulsivo de estos fármacos. La *carbamazepina* tiene efectos anticonvulsivos y propiedades anticolinérgicas, antineurálgicas, antidiuréticas, relajantes musculares, antimaniacas, antidepresivas y antiarrítmicas. El mecanismo de la acción anticonvulsiva puede estar relacionado con que limita el flujo de iones de sodio a través de la membrana celular, al unirse al canal de sodio dependiente de voltaje en estado inactivado; la reducción en la liberación de glutamato también puede explicar los efectos antiepilépticos. La *oxcarbazepina* y su metabolito monohidroxi (MHD) son los responsables de la actividad farmacológica. La oxcarbazepina y el MHD bloquean los canales de sodio sensibles al voltaje, y también aumentan la conductancia del potasio y modulan la actividad de los canales de calcio de alto voltaje activados (8,10,21).

Derivados de ácidos grasos (ATC N03AG)

El *ácido valproico* tiene múltiples mecanismos de acción, pero aún no se conocen del todo. Se sabe que este fármaco genera una mayor disponibilidad de GABA para las neuronas cerebrales o puede mejorar la acción de GABA o imitar su acción en los sitios receptores postsinápticos. También bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que resulta en la supresión de los disparos neuronales repetitivos de alta frecuencia. Al igual que la etosuximida, el valproato inhibe los canales de calcio tipo T en las neuronas talámicas. Además, es un potente inhibidor de la histona deacetilasa, por lo que parte de su actividad anticonvulsiva puede deberse a su capacidad para modular la expresión génica a través de este mecanismo (3,4,6,10).

Gabapentinoides (ATC N02BF)

Los gabapentinoides están relacionados estructuralmente con el GABA, pero no se unen a los receptores GABA_A o GABA_B y no parecen influir en la degradación o absorción de GABA. La *gabapentina* tiene sitios de unión de alta afinidad en todo el cerebro; estos sitios corresponden a la presencia de canales de calcio dependientes de voltaje que poseen



específicamente la subunidad $\alpha 2\delta 1$. Este canal parece estar ubicado presinápticamente y puede modular la liberación de neurotransmisores excitadores que participan en la epileptogénesis y la nocicepción. La *pregabalina* también se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje en el SNC y modula la entrada de calcio en las terminales nerviosas, inhibiendo así la liberación de neurotransmisores excitadores, incluidos el glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (10).

Otros antiepilépticos (ATC N03AX)

La *lamotrigina* inhibe la liberación de glutamato e inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que estabiliza las membranas neuronales (10). Sin embargo, es posible que su amplio espectro de acción esté explicado por mecanismos adicionales aún no bien establecidos (7).

El *topiramato* no cuenta con un mecanismo de acción exacto, pero la actividad anticonvulsivante puede deberse a: bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, aumento de la actividad del GABA en los receptores GABA_A e intensificación de la capacidad del GABA de inducir un flujo de iones cloruro en las neuronas, antagonismo de los receptores AMPA/kainato de glutamato e inhibición débil de la anhidrasa carbónica (8,10).

El *levetiracetam* no tiene un mecanismo de acción plenamente establecido, pero puede implicar uno o más de los siguientes efectos farmacológicos: unión a la proteína 2A de la vesícula sináptica que modula la liberación de neurotransmisores, incluyendo la fusión de vesículas y la exocitosis de neurotransmisores (mecanismo de acción de mayor importancia); inhibición de los canales de calcio de tipo N dependientes de voltaje y reducción de la liberación de calcio de la reserva intraneuronal; reducción de la corriente rectificadora tardía de potasio; y/o inversión parcial de la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas (7,8,10,15).

El *brivaracetam* muestra una alta afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A) en el cerebro, que está ligada con la exocitosis de neurotransmisores en la hendidura sináptica, lo que puede contribuir al efecto anticonvulsivo; también parece tener actividad inhibitoria sobre los canales de sodio voltaje dependientes. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual ejerce su actividad anticonvulsivante (10,15).

La *lacosamida* estabiliza las membranas neuronales hiperexcitables e inhibe la activación neuronal repetitiva al aumentar selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje en estudios in vitro (8,10). Un segundo mecanismo de acción es la inhibición de la proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina (CRMP-2), por lo que posiblemente inhibe el crecimiento neuronal, que puede ocurrir en epilepsia crónica, y ejerce un efecto protector reduciendo la excitotoxicidad inducida por glutamato. Sin embargo, la contribución de la CRMP-2 a la eficacia anticonvulsiva sigue sin estar clara (3,7).

5.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 5-3 se presentan los esquemas de dosificación para el tratamiento de la epilepsia en adultos de los principios activos evaluados (2,8,10,22). El cálculo de dosis anuales se presenta en el **Anexo K1**, en el suplemento de tecnologías (archivo en Excel).

Tabla 5-3. Esquemas de dosificación en el tratamiento de epilepsia en adultos

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ¹⁰
Ácido valproico ¹¹	N03AG01	<p>Epilepsia de inicio focal (parcial) y epilepsia de inicio generalizado (monoterapia inicial o terapia complementaria): Dosis inicial: 10 a 15 mg/kg/día para crisis parciales complejas o 15 mg/kg/día para crisis de ausencia en 1 a 4 dosis divididas según la formulación elegida (liberación convencional: 3 a 4 veces al día, liberación retardada: 2 a 3 veces al día, liberación prolongada: 1 a 2 veces al día); aumentar de 5 a 10 mg/kg/día a intervalos semanales hasta lograr una respuesta clínica óptima y/o niveles terapéuticos. Dosis usual de mantenimiento: 20-30 mg/kg/día. Dosis máxima: 60 mg/kg/día. Dosis sugerida por experto clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis usual de mantenimiento (en adultos las cápsulas de liberación convencional se administran cada 12 horas, las tabletas de liberación retardada cada 12 horas y las tabletas de liberación prolongada cada 24 horas): <ul style="list-style-type: none"> ○ Epilepsia generalizada: 1000 mg/día ○ Epilepsia focal: 1500 mg/día • Dosis mínima y máxima: <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoterapia en epilepsia generalizada: 750 a 3000 mg/día ○ Monoterapia en epilepsia focal: 1000 a 3000 mg/día ○ Terapia de adición en epilepsia generalizada: 250 a 3000 mg/día ○ Terapia de adición en epilepsia focal: 500 a 3000 mg/día <p>Rango terapéutico (niveles séricos): 50 a 100 mcg/mL (350 a 700 micromol/L); aunque el control de las convulsiones puede mejorar a niveles >100 mcg/mL (700 micromol/L), puede ocurrir toxicidad a niveles de 100 a 150 mcg/mL (700 a 1040 micromol/L).</p>
Brivaracetam	N03AX23	Epilepsia de inicio parcial (terapia adyuvante):

¹⁰ Siguiendo la recomendación de los expertos clínicos, la dosis anual en pacientes adultas con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes) se calculó con la misma dosis usual de la población adulta. En epilepsia indeterminada el cálculo de dosis anual se realizó con el promedio de la dosis usual tanto de epilepsia generalizada como focal en monoterapia.

¹¹ Este medicamento se encuentra en el listado de principios activos de estrecho margen terapéutico definido por el INVIMA (23). Una vez iniciado el tratamiento no deberá cambiarse el producto ni el fabricante, o en caso de cambio, se debe realizar el ajuste de dosis y régimen de administración por parte del médico tratante, con el monitoreo clínico y paraclínico necesario (24). En algunos casos puede ser necesario realizar exámenes de laboratorio para vigilar las concentraciones del medicamento en sangre.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ¹⁰
		Dosis inicial: 50 mg dos veces al día; se puede disminuir a 25 mg dos veces al día o aumentar hasta 100 mg dos veces al día según la respuesta individual y tolerabilidad del paciente. Dosis máxima: 200 mg/día.
Carbamazepina ¹¹	N03AF01	Epilepsia de inicio focal (parcial): Dosis inicial: 2 a 3 mg/kg/día (100 a 200 mg/día) en 2 a 4 dosis divididas según la formulación elegida (liberación convencional: 2 a 4 veces al día, liberación modificada: 2 veces al día); aumentar gradualmente según el control de las convulsiones, la tolerabilidad y las concentraciones séricas cada ≥ 5 días en incrementos de ≤ 200 mg/día. Dosis usual de mantenimiento: ~ 10 mg/kg/día (800 mg/día a 1,2 g/día). Dosis máxima: 1,2 g/día, rara vez se administran hasta 1,6 g/día. Después de 2 a 3 meses de tratamiento, las concentraciones séricas pueden disminuir debido a la autoinducción de enzimas hepáticas y es posible que sea necesario aumentar la dosis a 15 a 20 mg/kg/día. <u>Dosis sugerida por experto clínico</u> (la dosis diaria se administra en 3 dosis divididas para la formulación de liberación convencional, o en 2 dosis divididas para la formulación de liberación modificada): <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 800 mg/día. Dosis mínima y máxima: desde 400 mg/día hasta 1200 mg/día. Rango terapéutico (niveles séricos): 4 a 12 mcg/mL (17 a 51 micromol/L).
Clobazam	N05BA09	Tratamiento coadyuvante de la epilepsia refractaria: Dosis inicial: 5 a 15 mg/día. Dosis máxima: 40 mg/día a 80 mg/día. Terapia de adición en epilepsia generalizada y focal (dosis sugerida por experto clínico): <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 20 mg/día. Dosis mínima y máxima: desde 10 mg/día hasta 80 mg/día.
Clonazepam	N03AE01	Epilepsia refractaria (terapia complementaria, agente alternativo): Dosis inicial: 0,5 a 1 mg/día en 1 a 3 dosis divididas. Se puede aumentar la dosis según la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 a 7 días. Dosis usual de mantenimiento: 2 a 8 mg/día en 1 a 2 dosis divididas. Dosis máxima: 20 mg/día. Terapia de adición en epilepsia generalizada y focal (dosis sugerida por experto clínico): <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 2 a 4 mg/día Dosis máxima: 8 mg/día.
Etosuximida	N03AD01	Crisis de ausencia (pequeño mal): Dosis inicial: 500 mg/día en dos dosis divididas. Después de 5 a 7 días, aumentar con incrementos de 250 mg hasta alcanzar el control de las crisis. Individualizar la dosis según la respuesta del paciente. Dosis usual de mantenimiento: 1000-1500 mg/día. Dosis mayores a 1,5 g/día en dosis divididas, solo se deben usar bajo estricta supervisión médica; en algunos pacientes se pueden necesitar dosis de hasta 2000 mg en dosis divididas. Dosis máxima (sugerida por experto clínico): 1500 mg/día.
Fenitoína ¹¹	N03AB02	Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales complejas: <i>Liberación convencional:</i> Dosis inicial (sin tratamiento previo): 100 mg cada 8 horas antes de las comidas (300 mg al día). Realizar ajuste de dosis individualizado.

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ¹⁰
		<p>Dosis usual de mantenimiento: 300 a 400 mg al día, dividida en 3 a 4 tomas iguales. Dosis máxima: 600 mg al día. <i>Cápsulas de liberación prolongada:</i> Dosis inicial: 300 mg/día; con ajustes de dosificación a intervalos de no menos de 7 a 10 días. Dosis usual de mantenimiento: 300 a 400 mg/día. Dosis máxima: 600 mg/día. Dosis sugerida por experto clínico: la formulación de liberación convencional se administra cada 8 horas y la de liberación modificada cada 24 horas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 300 mg/día Dosis máxima: 400 mg/día. <p>Rango terapéutico (niveles séricos): Fenitoína total: 10 a 20 mg/L (40 a 79 micromol/L). Fenitoína libre: 1 a 2 mg/L (4 a 8 micromol/L).</p>
Fenobarbital	N03AA02	<p>Epilepsia: Dosis inicial: 1 a 3 mg/kg/día, dividida en 2 dosis. Ajustar progresivamente hasta la dosis de mantenimiento individual adecuada. Dosis usual de mantenimiento: 2 mg/kg/día en dosis divididas. Dosis sugerida por experto clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento en monoterapia: 100 a 200 mg/día Dosis usual de mantenimiento en adición: 50 a 200 mg/día
Gabapentina	N02BF01	<p>Epilepsia de inicio focal (parcial): Dosis inicial: 300 mg tres veces al día; aumentar la dosis según la respuesta y la tolerabilidad. También, la dosis inicial puede ser más baja (p. ej., 100 mg tres veces al día). Dosis usual de mantenimiento: 300 a 600 mg tres veces al día. Dosis máxima: se han tolerado dosis de hasta 2,4 g/día y 3,6 g/día en estudios clínicos a largo y corto plazo respectivamente.</p>
Lacosamida	N03AX18	<p>Epilepsia de inicio focal (parcial): Dosis inicial: 50 a 100 mg dos veces al día; se puede aumentar a intervalos semanales en 50 mg dos veces al día según la respuesta y la tolerabilidad. Dosis máxima: hasta 600 mg/día. El riesgo de efectos adversos puede ser mayor cuando se usan dosis más altas de lacosamida en combinación con otros agentes. Monoterapia: Dosis usual de mantenimiento: 150 a 200 mg dos veces al día. Dosis sugerida por experto clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 400 mg/día (200 mg cada 12 horas). Rango de dosis: 300 a 600 mg/día. <p>Terapia complementaria: Dosis usual de mantenimiento: 100 a 200 mg dos veces al día. Dosis sugerida por experto clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 400 mg/día (200 mg cada 12 horas). Rango de dosis: 200 a 600 mg/día. <p>Epilepsia tónico-clónica generalizada primaria: Terapia complementaria: Dosis inicial: 50 mg dos veces al día; se puede aumentar a intervalos semanales en 50 mg dos veces al día según la respuesta y la tolerabilidad. Dosis usual de mantenimiento: 100 a 200 mg dos veces al día. Dosis sugerida por experto clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis usual de mantenimiento: 100 mg cada 12 horas.
Lamotrigina	N03AX09	<p>Tabletas dispersables: Epilepsia de inicio focal (parcial) y epilepsia de inicio generalizado:</p>

Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ¹⁰
		<p>Pacientes que no toman medicamentos que interactúan: Dosis inicial: semanas 1 y 2: 25 mg una vez al día; aumentar según la respuesta y tolerabilidad de la siguiente manera: semanas 3 y 4: 50 mg/día en 2 dosis divididas; semana 5 y posteriores: aumentar en 50 mg/día cada 1 a 2 semanas. Dosis usual de mantenimiento: 225 a 375 mg/día en 2 dosis divididas. <u>Dosis sugerida por experto clínico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis usual de mantenimiento: 300 a 400 mg/día. • Dosis mínima y máxima: se pueden usar dosis desde 200 mg/día en algunos pacientes hasta 600 mg/día (200 mg cada 8 horas). <p>Pacientes que toman valproato (inhibe el metabolismo de lamotrigina): Dosis inicial: semanas 1 y 2: 12,5 a 25 mg en días alternos; aumentar según la respuesta y tolerabilidad de la siguiente manera: semanas 3 y 4: 25 mg una vez al día; semana 5 y posteriores: aumentar de 25 a 50 mg/día cada 1 a 2 semanas. Dosis usual de mantenimiento: 100 a 200 mg/día en 2 dosis divididas.</p> <p>Pacientes que toman medicamentos que inducen el metabolismo de lamotrigina pero que no toman valproato: Dosis inicial: semanas 1 y 2: 50 mg/día en 2 dosis divididas; aumentar según la respuesta y tolerabilidad de la siguiente manera: semanas 3 y 4: 100 mg/día en 2 dosis divididas; semana 5 y posteriores: aumentar en 100 mg/día cada 1 a 2 semanas. Dosis usual de mantenimiento: 300 a 500 mg/día en 2 dosis divididas.</p>
Levetiracetam	N03AX14	<p>Epilepsia de inicio focal y epilepsia de inicio generalizado: Dosis inicial: 500 mg dos veces al día; aumentar cada 2 semanas en 500 mg/dosis según la respuesta y la tolerabilidad. Dosis máxima recomendada: 1,5 g dos veces al día. <u>Dosis sugerida por experto clínico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rango de dosis en monoterapia: 1000 a 4000 mg/día • Rango de dosis en terapia de adición: 500 a 4000 mg/día.
Oxcarbazepina ¹¹	N03AF02	<p><i>Nota: evite el uso en crisis mioclónicas o no motoras generalizadas (de ausencia) debido al potencial de empeorar las crisis generalizadas.</i></p> <p>Epilepsia de inicio focal (parcial): Dosis inicial: 300 a 600 mg/día en 2 dosis divididas. Se puede aumentar la dosis en incrementos de ≤600 mg/día a intervalos semanales. Dosis usual de mantenimiento: los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 y 2400 mg/día. La dosis diaria recomendada es 1200 mg/día. Dosis máxima: 2400 mg/día en 2 a 3 dosis divididas. Dosis máxima sugerida por experto clínico: 1800 mg/día.</p>
Pregabalina	N02BF02	<p>Epilepsia de inicio focal (parcial) (terapia complementaria): Dosis inicial: 150 mg/día en 2 o 3 tomas divididas; aumentar según la respuesta y la tolerabilidad a intervalos semanales. Dosis máxima: 600 mg/día.</p>
Primidona	N03AA03	<p>Crisis epilépticas (gran mal, psicomotor y focal): Dosis inicial: días 1 a 3: 100 a 125 mg/día antes de acostarse; días 4 a 6: 100 a 125 mg dos veces al día; días 7 a 9: 100 a 125 mg 3 veces al día. Dosis usual de mantenimiento: 750 a 1500 mg/día en dosis divididas de 3 a 4 veces/día. Dosis máxima: 2 g/día. <u>Dosis sugeridas por experto clínico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis usual de mantenimiento: 250 mg cada 8 horas • Dosis máxima: 1500 mg/día
Topiramato	N03AX11	<p>Epilepsia en monoterapia: Dosis inicial: 50 mg/día; aumentar la dosis en incrementos de 50 mg a intervalos semanales según la respuesta y la tolerabilidad hasta 200 mg/día</p>



Principios activos	Código ATC	Esquema de dosificación en adultos (vía oral) ¹⁰
		<p>en 2 dosis divididas; luego se puede aumentar en incrementos de 100 mg a intervalos semanales hasta 400 mg/día en 2 dosis divididas. Dosis usual de mantenimiento: 400 mg/día en dos dosis divididas.</p> <p>Epilepsia, terapia complementaria: Dosis inicial: 25 a 50 mg/día; aumentar en incrementos de 25 a 50 mg a intervalos semanales según la respuesta. Dosis usual de mantenimiento en convulsiones de inicio parcial: 200 a 400 mg/día en dos dosis divididas Dosis usual de mantenimiento en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias: 400 mg/día en dos dosis divididas.</p> <p><u>Dosis en epilepsia mínima y máxima (sugerida por experto clínico):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis mínima: 200 mg/día • Dosis máxima: 600 mg/día

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp, Medicamentos a un clic, AEMPS, FDA y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador (2,8,10,22).

5.5 Eventos adversos

Los eventos adversos de los principios activos evaluados se presentan en el Anexo K2, en el suplemento de tecnologías (archivo en Excel). Los resultados están clasificados según frecuencia: muy frecuentes (>10%), frecuentes (1 a 10%), poco frecuentes (<1%), frecuencia no definida y poscomercialización (2,8,10,25).

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. En esta sección se presentan los eventos adversos de forma compilada, con el objetivo de facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

5.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5-4 se presenta la información concerniente a interacciones medicamentosas de mayor relevancia de los principios activos empleados en el tratamiento de la epilepsia con otros fármacos y en la Tabla 5-5 se presentan las interacciones entre fármacos antiepilépticos. La información fue consultada en las bases de datos de Lexicomp® y Medscape (10,26).

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. Tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.

Tabla 5-4. Interacciones medicamentosas relevantes de los principios activos evaluados

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Gabapentinoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (gabapentina, pregabalina)			
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Buena
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Gabapentina			
Hidróxido de aluminio	D: Considerar modificación de la terapia (el hidróxido de aluminio puede disminuir la concentración sérica de gabapentina)	Moderada	Buena
Sales de magnesio ¹⁵	D: Considerar modificación de la terapia (las sales de magnesio pueden aumentar el efecto depresor del SNC de gabapentina, y también disminuir las concentraciones séricas de gabapentina)	Moderada	Buena
Barbitúricos y derivados			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (fenobarbital, primidona)			
Antimicóticos triazólicos ¹⁶	X: Evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas de los antimicóticos triazólicos por inductores potentes del CYP3A4 como fenobarbital y primidona)	Mayor	Buena
Avanafil	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de avanafil)	Moderada	Aceptable
Cabotegravir	X: Evitar combinación (disminución de la exposición a cabotegravir y posible reducción de eficacia antiviral por inducción de UGT1A1)	Mayor	Buena

¹² Depresores del sistema nervioso central (SNC) (X): azelastina (nasal), flunarizina, olopatadina (nasal), talidomida.

¹³ Agonistas opioides: buprenorfina (agonista parcial), codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina (sistémico), oxicodona, remifentanilo, tapentadol, tramadol.

¹⁴ Depresores del sistema nervioso central (SNC) (D): dexmedetomidina, hidroxizina, suvorexant.

¹⁵ Sales de magnesio: cloruro de magnesio, hidróxido de magnesio, magaldrato, óxido de magnesio, sulfato de magnesio.

¹⁶ Antimicóticos triazólicos: itraconazol, voriconazol.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Cobimetinib	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de cobimetinib)	Mayor	Aceptable
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Dolutegravir	X: Evitar combinación (posible disminución de las concentraciones séricas de dolutegravir)	Mayor	Aceptable
Doxorrubicina	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de doxorrubicina convencional)	Mayor	Aceptable
Hemina	X: Evitar combinación (los barbitúricos pueden disminuir el efecto terapéutico de la hemina)	Mayor	Aceptable
Ledipasvir	X: Evitar combinación (posible disminución de las concentraciones séricas de ledipasvir por posible inducción de P-gp)	Mayor	Aceptable
Letermovir	X: Evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas de letermovir por inducción de UGT1A1)	Moderada	Buena
Metoxiflurano	X: Evitar combinación (los barbitúricos pueden potenciar el efecto nefrotóxico de metoxiflurano, y aumentar su metabolismo)	Mayor	Aceptable
Nimodipino	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de nimodipino)	Moderada	Aceptable
Pazopanib	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de pazopanib)	Mayor	Aceptable
Sofosbuvir	X: Evitar combinación (posible disminución de las concentraciones séricas de sofosbuvir por posible inducción de P-gp)	Mayor	Aceptable
Sustratos de CYP3A4 (X, mayor) ¹⁷	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (X, moderada) ¹⁸	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir	Moderada	Buena

¹⁷ Sustratos de CYP3A4 (X, mayor): abemaciclib, artemeter y lumefantrina, atazanavir, bortezomib, bosutinib, brigatinib, cobicicistat, cobimetinib, crizotinib, deflazacort, doxorrubicina, encorafenib, entrectinib, fostemsavir, ibrutinib, elvitegravir, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTR) [doravirina, etravirina, rilpivirina], isavuconazonio sulfato, ixazomib, lurasidona, midostaurina, neratinib, nilotinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, regorafenib, ribociclib, sorafenib, tamoxifeno, ticagrelor, trabectedina, ulipristal, venetoclax. Se presentan aparte los principios activos que difieren en confiabilidad.

¹⁸ Sustratos de CYP3A4 (X, moderada): aprepitant, avanafil, dronedarona, eliglustat, fosaprepitant, gemigliptina, ivabradina, macitentan, nimodipino, ranolazina, roflumilast (sistémico), tofacitinib, upadacitinib, vonoprazan. Se presentan aparte los principios activos que difieren en confiabilidad.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)		
Tenofovir alafenamida	X: Evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas de tenofovir alafenamida)	Mayor	Aceptable
Velpatasvir	X: Evitar combinación (posible disminución de las concentraciones séricas de velpatasvir por inducción de CYP3A4. También puede contribuir la inducción de CYP2C8, CYP2B6 y glicoproteína P)	Mayor	Buena
Vonoprazan	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de vonoprazan)	Moderada	Aceptable
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia (posible disminución de la concentración sérica de afatinib por inducción del flujo de salida de afatinib mediado por P-gp)	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Aceptable
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Mayor	Excelente
Antidepresivos tricíclicos ²⁰	D: Considerar modificación de la terapia (los barbitúricos pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, posiblemente por inducción de CYP)	Moderada	Aceptable
Apixabán	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir la concentración sérica de apixabán)	Mayor	Buena
Bictegravir	D: Considerar modificación de la terapia (disminución de las concentraciones séricas de bictegravir por inducción de su metabolismo mediado por CYP3A y UGT1A1)	Mayor	Buena
Carmustina	D: Considerar modificación de la terapia (posible disminución de las concentraciones séricas de carmustina)	Mayor	Aceptable
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de claritromicina y disminuir la concentración sérica de claritromicina alterando su eficacia antimicrobiana)	Moderada	Buena

¹⁹ Anticonceptivos hormonales: algestona acetofenido, clormadinona, desogestrel, drospirenona, etinilestradiol, etonogestrel, estradiol enantato, estradiol y dienogest, gestodeno, levonorgestrel (sistémico), medroxiprogesterona, noretindrona.

²⁰ Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, doxepina (sistémico), Imipramina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Deferasirox	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de UGT1A1 pueden disminuir la concentración sérica de deferasirox)	Moderada	Buena
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Dexametasona (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir la concentración sérica de dexametasona (sistémica))	Moderada	Excelente
Diltiazem	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir la concentración sérica de diltiazem)	Moderada	Buena
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia (posible disminución de las concentraciones séricas de everolimus por inducción de CYP3A4 y P-gp)	Moderada	Aceptable
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Nevirapina	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (potentes) pueden disminuir la concentración sérica de nevirapina)	Mayor	Excelente
Ritonavir	D: Considerar modificación de la terapia (posibilidad de disminución de concentraciones séricas de ritonavir y posible desarrollo de resistencia)	Mayor	Aceptable
Rivaroxaban	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (potentes) pueden disminuir la concentración sérica de rivaroxabán)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (D, mayor) ²¹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de esta enzima)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (D, moderada) ²²	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de esta enzima)	Moderada	Buena

²¹ Sustratos de CYP3A4 (D, mayor): abiraterona acetato, anticonceptivos hormonales, aripiprazol, ciclosporina (sistémico), clozapina, etopósido, exemestano, inhibidores de tirosin-quinasa [acalabrutinib, cabozantinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, osimertinib, ponatinib, sunitinib], irinotecan, ixabepilona, ketoconazol (sistémico), lopinavir, maraviroc, quinina, sirolimus (convencional), vemurafenib. se presentan aparte los principios activos que difieren en confiabilidad.

²² Sustratos de CYP3A4 (D, moderada): enzalutamida, linagliptina, metilprednisolona, mifepristona, nifedipino, quetiapina, risperidona, tacrolimus (sistémico), tadalafilo (hipertensión pulmonar), tetrahidrocannabinol y cannabidiol, tiotepa, trazodona, triazolam, vortioxetina. se presentan aparte los principios activos que difieren en confiabilidad.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Tiotepa	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de tiotepa y a su vez disminuir la concentración sérica de tiotepa)	Moderada	Aceptable
Verapamilo	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (fuertes) pueden disminuir la concentración sérica de verapamilo)	Moderada	Excelente
Warfarina	D: Considerar modificación de la terapia (los barbitúricos pueden aumentar el metabolismo de los antagonistas de la vitamina K, posiblemente por inducción del metabolismo a través de CYP2C9, CYP3A4 y/u otras enzimas)	Mayor	Excelente
Fenobarbital			
Colestiramina	D: Considerar modificación de la terapia (la resina de colestiramina puede disminuir la concentración sérica de fenobarbital)	Moderada	Aceptable
Derivados de hidantoína			
Fenitoína			
Anticoagulantes orales de acción directa ²³	X: Evitar combinación (fenitoína es un inductor potente de CYP3A4 y de la glicoproteína P que puede disminuir la concentración sérica de los anticoagulantes orales)	Mayor	Buena
Avanafil	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de avanafil)	Moderada	Aceptable
Cabotegravir	X: Evitar combinación (posible disminución de las concentraciones séricas de cabotegravir por inducción de UGT1A1)	Mayor	Buena
Cobimetinib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de cobimetinib)	Mayor	Aceptable
Darolutamida	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de darolutamida)	Mayor	Buena
Dolutegravir	X: Evitar combinación (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de dolutegravir, posiblemente por inducción de su metabolismo por UGT1A1 y/o CYP3A)	Mayor	Aceptable
Doxorrubicina	X: Evitar combinación (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de doxorrubicina convencional; y esta	Mayor	Aceptable

²³ Anticoagulantes orales de acción directa: apixabán, dabigatrán etexilato, rivaroxabán.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	última a su vez disminuir la concentración sérica de fenitoína).		
Giltefitinib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de giltefitinib)	Mayor	Buena
Inhibidores del NS5A ²⁴	X: Evitar combinación (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 como fenitoína pueden disminuir la concentración sérica de los inhibidores del NS5A)	Mayor	Buena
Itraconazol	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas del itraconazol y sus metabolitos activos)	Mayor	Buena
Letermovir	X: Evitar combinación (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 pueden disminuir la concentración sérica de letermovir).	Moderada	Buena
Nimodipino	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de nimodipino)	Moderada	Aceptable
Nintedanib	X: Evitar combinación (los inductores de CYP3A4 (fuerte) y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de nintedanib)	Mayor	Buena
Pazopanib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de pazopanib)	Mayor	Aceptable
Sofosbuvir	X: Evitar combinación (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 pueden disminuir la concentración sérica de sofosbuvir).	Mayor	Aceptable
Sustratos de CYP3A4 (X, mayor) ¹⁷	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (X, moderada) ¹⁸	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)	Moderada	Buena
Tenofovir alafenamida	X: Evitar combinación (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de tenofovir alafenamida)	Mayor	Aceptable
Vonoprazan	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de vonoprazan)	Moderada	Aceptable
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 pueden disminuir la concentración sérica de afatinib)	Mayor	Buena
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Mayor	Excelente

²⁴ Inhibidores del NS5A (virus de la hepatitis C): ledipasvir, velpatasvir.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
BCC no dihidropiridínicos ²⁵	D: Considerar modificación de la terapia (los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos pueden aumentar la concentración sérica de fenitoína y estos últimos a su vez disminuir las concentraciones séricas de los BCC no dihidropiridínicos)	Moderada	Buena
Bictegravir	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de bictegravir, posiblemente por inducción de CYP3A y UGT1A1).	Mayor	Buena
Carmustina	D: Considerar modificación de la terapia (la carmustina puede disminuir la concentración sérica de fenitoína)	Moderada	Aceptable
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia (disminución de las concentraciones séricas de caspofungina por inducción del aclaramiento de este fármaco mediado por el transportador de captación OATP1B1 (y/u otras proteínas de transporte))	Mayor	Aceptable
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de claritromicina, y a su vez disminuir la concentración sérica de claritromicina)	Moderada	Buena
Deferasirox	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de UGT1A1 pueden disminuir la concentración sérica de deferasirox)	Moderada	Buena
Dexametasona (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de dexametasona. La dexametasona a su vez puede aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína, pero se han informado disminuciones con mayor frecuencia, posiblemente mediado por la inducción del CYP3A4)	Mayor	Buena
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de everolimus).	Moderada	Buena
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Nevirapina	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de CYP3A4 (potentes) pueden disminuir la concentración sérica de nevirapina)	Mayor	Excelente

²⁵ Bloqueadores de canales de calcio (BCC) no dihidropiridínicos: diltiazem, verapamilo.



Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Posaconazol	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de posaconazol posiblemente por la inducción de UGT1A4)	Mayor	Buena
Ritonavir	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de ritonavir, y este a su vez disminuir la concentración sérica de fenitoína)	Mayor	Aceptable
Sulfametoxazol	D: Considerar modificación de la terapia (el sulfametoxazol puede aumentar la concentración sérica de fenitoína)	Mayor	Aceptable
Sustratos de CYP3A4 (D, mayor) ²¹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de esta enzima)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (D, moderada) ²²	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de esta enzima)	Moderada	Buena
Tiotepa	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de tiotepa y su vez disminuir la concentración sérica de tiotepa)	Moderada	Aceptable
Topotecán	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de topotecán)	Mayor	Buena
Voriconazol	D: Considerar modificación de la terapia (la fenitoína puede disminuir la concentración sérica de voriconazol, y este último a su vez puede aumentar la concentración sérica de fenitoína)	Moderada	Buena
Derivados de succinimida			
Etosuximida			
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Buena
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Derivados de benzodiazepinas			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (clobazam, clonazepam)			
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Buena
Clozapina	D: Considerar modificación de la terapia (las benzodiazepinas pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de clozapina)	Mayor	Aceptable
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Clobazam			
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Mayor	Buena
Derivados de carboxamida			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (carbamazepina, oxcarbazepina)			
Sofosbuvir	X: Evitar combinación (disminución de concentración sérica de sofosbuvir por inducción de P-gp)	Mayor	Aceptable
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Carbamazepina			
Anticoagulantes orales de acción directa ²³	X: Evitar combinación (carbamazepina es un inductor potente de CYP3A4 y de la glicoproteína P que puede disminuir la concentración sérica de los anticoagulantes orales)	Mayor	Buena
Antimicóticos triazólicos ¹⁶	X: Evitar combinación (disminución de las concentraciones séricas de los antimicóticos triazólicos por inductores potentes del CYP3A4 como carbamazepina)	Mayor	Buena
Avanafil	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de avanafil)	Moderada	Aceptable
Cabotegravir	X: Evitar combinación (los inductores UGT1A1 como carbamazepina pueden disminuir la concentración sérica de cabotegravir)	Mayor	Buena
Cobimetinib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de cobimetinib)	Mayor	Aceptable
Darolutamida	X: Evitar combinación (Los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de darolutamida)	Mayor	Buena
Doxorrubicina	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de doxorrubicina (convencional))	Mayor	Aceptable
Efavirenz	X: Evitar combinación (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de efavirenz y este a su vez disminuir la	Mayor	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	concentración sérica de carbamazepina, esto posiblemente mediado por la inducción de CYP3A4, CYP2B6)		
Gilteritinib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de gilteritinib)	Mayor	Buena
IMAO ²⁶	X: Evitar combinación (La carbamazepina puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los inhibidores de la monoaminoxidasa)	Mayor	Aceptable
Ledipasvir	X: Evitar combinación (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 como carbamazepina pueden disminuir la concentración sérica de Ledipasvir)	Mayor	Buena
Letermovir	X: Evitar combinación (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 pueden disminuir la concentración sérica de letermovir)	Moderada	Buena
Nevirapina	X: Evitar combinación (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de nevirapina, posiblemente por inducción de CYP3A4)	Mayor	Aceptable
Nimodipino	X: Evitar combinación (Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de nimodipino)	Moderada	Aceptable
Nintedanib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de nintedanib)	Mayor	Buena
Pazopanib	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de pazopanib)	Mayor	Aceptable
Siponimod	X: Evitar combinación (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de siponimod, por inducción de CYP2C9 y CYP3A4)	Moderada	Aceptable
Sustratos de CYP3A4 (X, mayor) ¹⁷	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (X, moderada) ¹⁸	X: Evitar combinación (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones de estos fármacos sustratos de CYP3A4)	Moderada	Buena
Tenofovir alafenamida	X: Evitar combinación (carbamazepina puede disminuir las concentraciones séricas de tenofovir alafenamida, posiblemente por inducción de la glicoproteína P)	Mayor	Buena
Tramadol	X: Evitar combinación (tramadol puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC de carbamazepina, y disminuir su	Mayor	Buena

²⁶ Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO): azul de metileno, linezolid, rasagilina, safinamida.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	efecto terapéutico. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de tramadol)		
Velpatasvir	X: Evitar combinación (Los inductores de CYP2B6 (moderados) pueden disminuir la concentración sérica de velpatasvir)	Mayor	Aceptable
Vonoprazan	X: Evitar combinación (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de vonoprazan)	Moderada	Aceptable
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de glicoproteína P/ABCB1 pueden disminuir la concentración sérica de afatinib)	Mayor	Buena
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Mayor	Excelente
BCC no dihidropiridínicos ²⁵	D: Considerar modificación de la terapia (Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos pueden aumentar la concentración sérica de carbamazepina, y esta a su vez puede disminuir la concentración sérica de los BCC no dihidropiridínicos)	Moderada	Buena
Bictegravir	D: Considerar modificación de la terapia (la carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de bictegravir posiblemente por la inducción del metabolismo de bictegravir mediado por CYP3A y UGT1A1).	Mayor	Buena
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia (posible disminución de las concentraciones séricas de caspofungina por inducción del aclaramiento de este fármaco mediado por el transportador de captación OATP1B1 (y/u otras proteínas de transporte))	Mayor	Aceptable
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia (la carbamazepina puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de la claritromicina y a su vez disminuir las concentraciones séricas de claritromicina, afectando su eficacia antimicrobiana. Claritromicina también puede aumentar las concentraciones séricas de carbamazepina)	Mayor	Buena
Deferasirox	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores de UGT1A1 pueden disminuir la concentración sérica de deferasirox)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Derivados de teofilina ²⁷	D: Considerar modificación de la terapia (la carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de los derivados de teofilina (posiblemente por inducción de CYP1A2); y estos a su vez disminuir la concentración sérica de carbamazepina)	Mayor	Buena
Dexametasona (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia (Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de dexametasona (sistémica))	Moderada	Excelente
Dolutegravir	D: Considerar modificación de la terapia (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de dolutegravir, debido al aumento de su metabolismo mediado por CYP3A4 y/o UGT1A1)	Mayor	Buena
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 y glicoproteína P pueden disminuir la concentración sérica de everolimus)	Moderada	Buena
Ritonavir	D: Considerar modificación de la terapia (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de ritonavir y este a su vez aumentar la concentración sérica de carbamazepina)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (D, mayor) ²¹	D: Considerar modificación de la terapia ((los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de anticonceptivos hormonales)	Mayor	Buena
Sustratos de CYP3A4 (D, moderada) ²²	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los sustratos de CYP3A4)	Moderada	Buena
Tiotepag	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de tiotepa y disminuir la concentración sérica de tiotepa)	Moderada	Aceptable
Warfarina	D: Considerar modificación de la terapia (la carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de antagonistas de la vitamina K)	Mayor	Buena
Oxcarbazepina			
Dolutegravir	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de dolutegravir posiblemente mediante la inducción de su metabolismo por UGT1A1 y/o CYP3A)	Mayor	Aceptable
Doravirina	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica	Mayor	Aceptable

²⁷ Derivados de teofilina: acebrofilina, aminofilina, teofilina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	de doravirina probablemente por la inducción CYP3A4)		
Cabotegravir	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de cabotegravir, posiblemente por la inducción de su metabolismo mediado por UGT1A1)	Mayor	Aceptable
Elvitegravir	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de elvitegravir, posiblemente por inducción de CYP3A).	Mayor	Aceptable
Ledipasvir	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de ledipasvir posiblemente por inducción de P-gp)	Mayor	Aceptable
Rilpivirina	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de rilpivirina por inducción de CYP3A4)	Mayor	Aceptable
Tenofovir alafenamida	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de tenofovir alafenamida)	Mayor	Aceptable
Ulipristal	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de ulipristal y su eficacia, posiblemente por inducción del CYP3A4)	Mayor	Aceptable
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de los anticonceptivos hormonales, posiblemente por inducción de CYP3A4)	Mayor	Buena
Bictegravir	D: Considerar modificación de la terapia (oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de bictegravir posiblemente mediado por la inducción de CYP3A y UGT1A1)	Mayor	Aceptable
Cobicistat	D: Considerar modificación de la terapia (oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de cobicistat, mediado por la inducción de CYP3A)	Mayor	Aceptable
Derivados de ácidos grasos			
Ácido valproico			
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Buena
Carbapenémicos ²⁸	D: Considerar modificación de la terapia (los carbapenémicos pueden disminuir la concentración sérica de los productos de valproato, por disminución de recirculación enterohepática)	Mayor	Buena

²⁸ Carbapenémicos: doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Colestiramina	D: Considerar modificación de la terapia (colestiramina puede disminuir la concentración sérica de los productos de valproato)	Moderada	Buena
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Lorazepam	D: Considerar modificación de la terapia (los productos de valproato pueden aumentar la concentración sérica de lorazepam, probablemente por reducción en el metabolismo de los glucurónidos del lorazepam)	Mayor	Excelente
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Propofol	D: Considerar modificación de la terapia (los productos de valproato pueden mejorar el efecto terapéutico del propofol, posiblemente por la inhibición mediada por valproato de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A9 o CYP2C9)	Moderada	Aceptable
Otros antiepilépticos			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (brivaracetam, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, topiramato)			
Depresores del SNC (X) ¹²	X: Evitar combinación (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides ¹³	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Mayor	Buena
Depresores del SNC (D) ¹⁴	D: Considerar modificación de la terapia (incremento del efecto depresor sobre el SNC)	Moderada	Aceptable
Metirapona	D: Considerar modificación de la terapia (los anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto diagnóstico de metirapona)	Moderada	Aceptable
Brivaracetam			
Inductores potentes de CYP2C19 ²⁹	D: Considerar modificación de la terapia (los inductores potentes del CYP2C19 pueden disminuir la concentración sérica de brivaracetam)	Moderada	Buena
Lamotrigina			
Ciproterona y etinilestradiol	D: Considerar modificación de la terapia (los productos que contienen etinilestradiol pueden disminuir la concentración sérica de lamotrigina, posiblemente por mayor glucuronidación de lamotrigina (mediado por UGT1A4))	Moderada	Buena

²⁹ Inductores potentes de CYP2C19: apalutamida, rifampicina.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Derivados de estrógeno (anticonceptivos) ³⁰	D: Considerar modificación de la terapia (los derivados de estrógeno (anticonceptivos) pueden disminuir la concentración sérica de lamotrigina, el mecanismo más probable es una mayor glucuronidación de lamotrigina (posiblemente a través de UGT1A4))	Moderada	Buena
Lopinavir	D: Considerar modificación de la terapia (lopinavir puede disminuir la concentración sérica de lamotrigina, posiblemente por la inducción de UGT)	Moderada	Buena
Rifampicina	D: Considerar modificación de la terapia (disminución de la concentración sérica de lamotrigina por inducción mediada por rifampicina de la UGT)	Moderada	Buena
Topiramato			
Inhibidores de la anhidrasa carbónica ³¹	X: Evitar combinación (potenciación del efecto adverso/tóxico de inhibidores de anhidrasa carbónica por efecto aditivo)	Moderada	Aceptable
Ulipristal	X: Evitar combinación (disminución de la concentración sérica de ulipristal por inducción mediada por topiramato del CYP3A4)	Mayor	Aceptable
Ácido acetilsalicílico (dosis alta)	D: Considerar modificación de la terapia (los salicilatos pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. La toxicidad de los salicilatos podría verse potenciada por esta misma combinación)	Mayor	Aceptable
Anticonceptivos hormonales ¹⁹	D: Considerar modificación de la terapia (disminución de la concentración sérica de anticonceptivos hormonales por inducción del metabolismo mediado por topiramato)	Mayor	Aceptable

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5-5. Interacciones entre fármacos antiepilépticos

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Gabapentinoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (gabapentina, pregabalina)			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable

³⁰ Derivados de estrógeno (anticonceptivos): etinilestradiol, estradiol enantato, estradiol y dienogest.

³¹ Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida.

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiability
Depresores del SNC (ácido valproico, brivaracetam, clobazam, clonazepam, etosuximida, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, primidona, topiramato, vigabatrina)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Barbitúricos y derivados			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (fenobarbital, primidona)			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable
Lamotrigina	D: Considerar modificación de la terapia (fenobarbital y primidona pueden aumentar el riesgo de toxicidad hematológica de lamotrigina y disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Moderada	Buena
Depresores del SNC (clobazam, gabapentina, fenobarbital, pregabalina, primidona, topiramato, vigabatrina)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Sustratos de CYP3A4 (cannabidiol, clonazepam, oxcarbazepina)	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados por esta vía: cannabidiol y sus metabolitos activos, clonazepam, metabolito activo 10-monohidroxi de la oxcarbazepina)	Moderada	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (valproato puede aumentar la concentración sérica de los barbitúricos. Los barbitúricos pueden disminuir la concentración sérica de valproato)	Moderada	Aceptable
Brivaracetam	C: Monitorizar la terapia (fenobarbital y primidona pueden disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Moderada	Buena
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de carbamazepina)	Mayor	Buena
Etosuximida	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de etosuximida)	Menor	Buena
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto depresor del	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	SNC de los barbitúricos. Fenobarbital y primidona pueden disminuir la concentración sérica de levetiracetam por un mecanismo desconocido)		
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (rufinamida puede aumentar la concentración sérica de fenobarbital, también metabolito activo de primidona. Fenobarbital y primidona pueden disminuir la concentración sérica de rufinamida. El mecanismo es desconocido.	Moderada	Aceptable
Fenobarbital			
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede potenciar el efecto depresor del SNC de fenobarbital. Fenobarbital puede disminuir la concentración sérica de fenitoína. Fenitoína puede aumentar la concentración sérica de fenobarbital)	Moderada	Aceptable
Primidona			
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (primidona puede aumentar el riesgo de agranulocitosis de fenitoína. Fenitoína puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de primidona [fenobarbital])	Moderada	Excelente
Derivados de hidantoína			
Fenitoína			
Lamotrigina	D: Considerar modificación de la terapia (la coadministración de lamotrigina con otros bloqueadores de los canales de sodio, como fenitoína, puede aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede potenciar el efecto adverso/tóxico de valproato, específicamente el riesgo de hepatotoxicidad o hiperamonemia. Valproato puede aumentar la concentración total de fenitoína con el uso a largo plazo. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de valproato)	Moderada	Buena
Brivaracetam	C: Monitorizar la terapia (brivaracetam puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición leve de CYP2C19. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (cannabidiol puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición del CYP2C19. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de cannabidiol por inducción potente del CYP3A4)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (carbamazepina y fenitoína son tanto sustratos como inductores potentes de CYP3A4, por lo que se puede disminuir la concentración sérica de estos dos fármacos. Carbamazepina puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por un mecanismo desconocido)	Mayor	Buena
Clonazepam	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de clonazepam)	Moderada	Buena
Etosuximida	C: Monitorizar la terapia (etosuximida puede aumentar la concentración sérica de fenitoína. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de etosuximida por la inducción potente de CYP3A4)	Moderada	Buena
Fenobarbital	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede potenciar el efecto depresor del SNC de fenobarbital. Fenobarbital puede disminuir la concentración sérica de fenitoína. Fenitoína puede aumentar la concentración sérica de fenobarbital)	Moderada	Aceptable
Flunarizina	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede disminuir la concentración sérica de flunarizina)	Menor	Buena
Lacosamida	C: Monitorizar la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio, como fenitoína, pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la lacosamida, específicamente el riesgo de bradicardia, taquiarritmias ventriculares o prolongación del intervalo PR)	Moderada	Buena
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam)	Moderada	Aceptable
Oxcarbazepina	C: Monitorizar la terapia (oxcarbazepina a dosis de 1200 mg/día puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición de CYP2C19)	Moderada	Buena
Primidona	C: Monitorizar la terapia (primidona puede aumentar el riesgo de agranulocitosis de fenitoína. Fenitoína puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de primidona [fenobarbital])	Moderada	Excelente
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (rufinamida puede aumentar la concentración sérica de fenitoína. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de rufinamida. Se desconoce el mecanismo exacto)	Moderada	Buena
Topiramato	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición débil de CYP2C19. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de topiramato al inducir su glucuronidación)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vigabatrina	C: Monitorizar la terapia (Vigabatrina puede disminuir la concentración sérica de fenitoína por inducción de CYP2C9)	Moderada	Excelente
Derivados de succinimida			
Etosuximida			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable
Depresores del SNC (brivaracetam, clobazam, clonazepam, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato, vigabatrina)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (la etosuximida puede disminuir la concentración sérica de valproato. Valproato puede aumentar la concentración sérica de etosuximida)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Inductores potentes de CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de etosuximida)	Menor	Buena
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (etosuximida puede aumentar la concentración sérica de fenitoína. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de etosuximida por la inducción potente de CYP3A4)	Moderada	Buena
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Derivados de benzodiazepinas			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (clobazam, clonazepam)			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable
Depresores del SNC (brivaracetam, clobazam, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Clobazam			
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (valproato puede aumentar el efecto depresor del	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	SNC de clobazam. Clobazam puede aumentar la concentración sérica de valproato)		
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (clobazam puede potenciar el efecto hepatotóxico de cannabidiol. Cannabidiol puede aumentar las concentraciones séricas de clobazam y sus metabolitos activos por inhibición del CYP2C19)	Moderada	Excelente
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (los inductores débiles de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de carbamazepina)	Moderada	Aceptable
Vigabatrina	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Clonazepam			
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Inductores potentes de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de clonazepam)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Vigabatrina	C: Monitorizar la terapia (Vigabatrina puede potenciar el efecto depresor del SNC de clonazepam. Vigabatrina puede aumentar la concentración sérica de clonazepam)	Menor	Buena
Derivados de carboxamida			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (carbamazepina, oxcarbazepina)			
Lamotrigina	D: Considerar modificación de la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio pueden aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Además, carbamazepina puede potenciar el efecto adverso/tóxico de lamotrigina, específicamente el riesgo de toxicidad hematológica y disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Aceptable
Lacosamida	C: Monitorizar la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio, como carbamazepina y oxcarbazepina, pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la lacosamida, específicamente el riesgo de bradicardia, taquiarritmias ventriculares o prolongación del intervalo PR)	Moderada	Buena
Carbamazepina			
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (valproato puede aumentar, disminuir o no	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	modificar la concentración de carbamazepina; también puede aumentar las concentraciones séricas de los metabolitos activos de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de valproato por inducción de CYP2C9 y 2C19)		
Brivaracetam	C: Monitorizar la terapia (brivaracetam es un inhibidor reversible de la epóxido hidrolasa, lo que puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Menor	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (Los inhibidores débiles de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de carbamazepina)	Moderada	Buena
Clobazam	C: Monitorizar la terapia (los inductores débiles de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de carbamazepina)	Moderada	Aceptable
Clonazepam	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de clonazepam)	Moderada	Buena
Etosuximida	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de etosuximida)	Menor	Buena
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (carbamazepina y fenitoína son tanto sustratos como inductores potentes de CYP3A4, por lo que se puede disminuir la concentración sérica de estos dos fármacos. Carbamazepina puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por un mecanismo desconocido)	Mayor	Buena
Barbitúricos (fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones séricas de carbamazepina)	Mayor	Buena
Flunarizina	C: Monitorizar la terapia (carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de flunarizina)	Menor	Buena
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto adverso/tóxico de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam.)	Moderada	Aceptable
Oxcarbazepina	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de oxcarbazepina, específicamente del metabolito activo 10-monohidroxi de la oxcarbazepina. Oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina por inducción débil de CYP3A4)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (rufinamida puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de rufinamida)	Moderada	Aceptable
Topiramato	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede potenciar el efecto depresor del SNC de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de topiramato)	Mayor	Excelente
Oxcarbazepina			
Inductores potentes de CYP3A4 (fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de oxcarbazepina, específicamente del metabolito activo 10-monohidroxi de la oxcarbazepina)	Moderada	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (valproato pueden disminuir la concentración sérica de oxcarbazepina)	Moderada	Buena
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de oxcarbazepina, específicamente del metabolito activo 10-monohidroxi de oxcarbazepina. Oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina por inducción débil de CYP3A4)	Moderada	Buena
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (oxcarbazepina a dosis de 1200 mg/día puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición de CYP2C19)	Moderada	Buena
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam)	Moderada	Aceptable
Derivados de ácidos grasos			
Ácido valproico			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable
Lamotrigina	D: Considerar modificación de la terapia (valproato pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de lamotrigina y aumentar la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Excelente
Rufinamida	D: Considerar modificación de la terapia (valproato pueden aumentar la concentración sérica de rufinamida)	Moderada	Excelente
Depresores del SNC (brivaracetam, clonazepam, gabapentina, lacosamida, pregabalina, vigabatrina)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (valproato pueden aumentar el efecto hepatotóxico de cannabidiol)	Moderada	Buena
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (valproato puede aumentar, disminuir o no modificar la concentración de carbamazepina; también puede aumentar las concentraciones séricas de los metabolitos activos de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de valproato por inducción de CYP2C9 y 2C19)	Moderada	Buena
Clobazam	C: Monitorizar la terapia (valproato puede aumentar el efecto depresor del SNC de clobazam. Clobazam puede aumentar la concentración sérica de valproato)	Moderada	Aceptable
Etosuximida	C: Monitorizar la terapia (la etosuximida puede disminuir la concentración sérica de valproato. Valproato puede aumentar la concentración sérica de etosuximida)	Moderada	Buena
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede potenciar el efecto adverso/tóxico de valproato, específicamente el riesgo de hepatotoxicidad o hiperamonemia. Valproato puede aumentar la concentración total de fenitoína con el uso a largo plazo. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de valproato)	Moderada	Buena
Barbitúricos (fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (el valproato puede aumentar la concentración sérica de los barbitúricos. Los barbitúricos pueden disminuir la concentración sérica del valproato)	Moderada	Aceptable
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede aumentar el efecto depresor del SNC de valproato)	Moderada	Buena
Oxcarbazepina	C: Monitorizar la terapia (valproato pueden disminuir la concentración sérica de oxcarbazepina)	Moderada	Buena
Topiramato	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede potenciar el efecto adverso/tóxico de valproato, específicamente el riesgo de hipotermia e hiperamonemia, con o sin encefalopatía; también puede disminuir la concentración sérica de valproato. Valproato puede disminuir la concentración sérica de topiramato.	Moderada	Buena
Otros antiepilépticos			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (brivaracetam, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, topiramato)			
Flunarizina	X: Evitar combinación (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de flunarizina)	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Depresores del SNC (clobazam, clonazepam, etosuximida, gabapentina, pregabalina, vigabatrina)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Brivaracetam			
Levetiracetam	D: Considerar modificación de la terapia (el efecto terapéutico de brivaracetam puede verse disminuido o ser indetectable cuando se administra a pacientes que ya reciben levetiracetam)	Mayor	Aceptable
Depresores del SNC (ácido valproico, lacosamida, lamotrigina, topiramato)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los inhibidores moderados de CYP2C19 pueden aumentar la concentración sérica de brivaracetam)	Menor	Buena
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (brivaracetam es un inhibidor reversible de la epóxido hidrolasa, lo que puede aumentar las concentraciones séricas del metabolito activo de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Menor	Buena
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (brivaracetam puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición leve de CYP2C19. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Moderada	Buena
Barbitúricos (fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (fenobarbital y primidona pueden disminuir la concentración sérica de brivaracetam debido a la inducción de CYP2C19)	Moderada	Buena
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Lacosamida			
Depresores del SNC (ácido valproico, brivaracetam, levetiracetam, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
MAC bloqueadores de los canales de sodio (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato)	C: Monitorizar la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la lacosamida, específicamente el riesgo de bradicardia, taquiarritmias ventriculares o prolongación del intervalo PR)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
	depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)		
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Lamotrigina			
Ácido valproico	D: Considerar modificación de la terapia (valproato pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de lamotrigina y aumentar la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Excelente
Carbamazepina	D: Considerar modificación de la terapia (carbamazepina puede potenciar el efecto adverso/tóxico de lamotrigina, específicamente el riesgo de toxicidad hematológica, puede potenciar el efecto arritmogénico de lamotrigina y disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Aceptable
Fenitoína	D: Considerar modificación de la terapia (la coadministración de lamotrigina con otros bloqueadores de los canales de sodio, como fenitoína, puede aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Mayor	Buena
Fenobarbital	D: Considerar modificación de la terapia (fenobarbital puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica de lamotrigina y disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Moderada	Buena
Oxcarbazepina	D: Considerar modificación de la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio pueden aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina)	Mayor	Aceptable
Primidona	D: Considerar modificación de la terapia (lamotrigina puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica de primidona. Primidona puede disminuir la concentración sérica de lamotrigina)	Moderada	Buena
Rufinamida	D: Considerar modificación de la terapia (rufinamida puede potenciar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Lamotrigina puede potenciar el efecto depresor del SNC de rufinamida, específicamente somnolencia y mareo)	Mayor	Aceptable
Topiramato	D: Considerar modificación de la terapia (topiramato puede aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Lamotrigina puede potenciar el efecto depresor del del SNC de topiramato)	Mayor	Aceptable
Brivaracetam	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Lacosamida	C: Monitorizar la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio, como lamotrigina, pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la lacosamida, específicamente el riesgo de bradicardia, taquiarritmias ventriculares o prolongación del intervalo PR)	Moderada	Buena
Levetiracetam	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto depresor del SNC de lamotrigina)	Moderada	Buena
Levetiracetam			
Brivaracetam	D: Considerar modificación de la terapia (el efecto terapéutico de brivaracetam puede verse disminuido o ser indetectable cuando se administra a pacientes que ya reciben levetiracetam)	Mayor	Aceptable
Depresores del SNC (lacosamida, topiramato)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede aumentar el efecto depresor del SNC de valproato)	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto adverso/tóxico de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam.)	Moderada	Aceptable
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (fenitoína puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam)	Moderada	Aceptable
Barbitúricos (fenobarbital, primidona)	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto depresor del SNC de los barbitúricos. Fenobarbital y primidona pueden disminuir la concentración sérica de levetiracetam por un mecanismo desconocido)	Moderada	Aceptable
Lamotrigina	C: Monitorizar la terapia (levetiracetam puede potenciar el efecto depresor del SNC de lamotrigina)	Moderada	Buena
Oxcarbazepina	C: Monitorizar la terapia (oxcarbazepina puede disminuir la concentración sérica de levetiracetam)	Moderada	Aceptable

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (la rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable
Topiramato			
Lamotrigina	D: Considerar modificación de la terapia (topiramato puede aumentar el efecto arritmogénico de lamotrigina. Lamotrigina puede potenciar el efecto depresor del del SNC de topiramato)	Mayor	Aceptable
Depresores del SNC (brivaracetam, fenobarbital, levetiracetam, primidona)	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar los efectos adversos/tóxicos de otros depresores del SNC)	Moderada	Buena
Ácido valproico	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede potenciar el efecto adverso/tóxico de valproato, específicamente el riesgo de hipotermia e hiperamonemia, con o sin encefalopatía; también puede disminuir la concentración sérica de valproato. Valproato puede disminuir la concentración sérica de topiramato.	Moderada	Buena
Cannabidiol	C: Monitorizar la terapia (los depresores del SNC pueden incrementar el efecto depresor del SNC de los productos que contienen cannabinoides)	Moderada	Aceptable
Carbamazepina	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede potenciar el efecto depresor del SNC de carbamazepina. Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de topiramato)	Mayor	Excelente
Fenitoína	C: Monitorizar la terapia (topiramato puede aumentar la concentración sérica de fenitoína por inhibición débil de CYP2C19. Fenitoína puede disminuir la concentración sérica de topiramato al inducir su glucuronidación)	Moderada	Buena
Lacosamida	C: Monitorizar la terapia (los MAC bloqueadores de los canales de sodio, como topiramato, pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de la lacosamida, específicamente el riesgo de bradicardia, taquiarritmias ventriculares o prolongación del intervalo PR)	Moderada	Buena
Rufinamida	C: Monitorizar la terapia (rufinamida puede incrementar el efecto adverso/tóxico de los depresores del SNC, específicamente somnolencia y mareo)	Moderada	Aceptable

Fuente: elaboración propia.

5.7 Información de vigilancia poscomercialización

La información de vigilancia poscomercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la epilepsia, se presentan en el **Anexo K3**, en el suplemento de tecnologías (archivo en Excel). La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de la información que se va generando sobre la seguridad de los medicamentos una vez se autoriza su comercialización. Estos datos permiten entender con mayor profundidad el perfil de seguridad de los medicamentos y facilitan la instauración de medidas que favorezcan el uso seguro de los mismos por medio de las recomendaciones de las agencias sanitarias. En esta sección se presenta la información de vigilancia poscomercialización de forma compilada, con el fin de facilitar su consulta.

5.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados para el tratamiento de la epilepsia, se presenta en el **Anexo K4**, en el suplemento de tecnologías (archivo en Excel). Se relacionaron los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado-vigente y temporalmente no comercializado-en trámite de renovación con corte a diciembre de 2023 (12).

5.9 Referencias

1. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T, Buriticá OC, Machado JE, et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Sexta edición. Colombia: Librería Médica Celsus; 2016.
2. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2024. Disponible en: <http://medicamentosau clic.gov.co/>



3. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décimotercera edición. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
4. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson, Tudur S C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2022.
5. Centre Belge D'Information Pharmacothérapeutique. CBIP | Antiépileptiques [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cbip.be/fr/>
6. Daray FM, Rebok F. Neuropsicofarmacología. Conceptos básicos [Internet]. Editorial Salerno; 2014 [citado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar>
7. Yacubian EMT, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias [Internet]. São Paulo: Leitura Médica Ltda.; 2014. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/tratamientofarmacologico-alade.pdf>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. 2024. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Azparren A A, García R I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. Bol Inf Farmacoter Navar BIT [Internet]. junio de 2014;22(2). Disponible en: <https://www.navarra.es/>
10. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2024. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
11. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Grupo de Farmacovigilancia. Información para profesionales de la salud, pacientes y cuidadores: Ácido valproico. Informes de Seguridad [Internet]. 2017. Disponible en: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES%20DE%20SEGURIDAD/Medicamentos/2017/_/Junio/IPSPC-Valproato-Invima.pdf
12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
13. Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. Prescrire Int. 2012;21(128):152-4.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
15. González W. Antiepilépticos de tercera generación. Acta Neurológica Colomb. 19 de febrero de 2010;26(1 Supl 1):18-25.



16. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders [Internet]. Report No.: Third edition. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240084278>
17. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Epilepsies in children, young people and adults. [Internet]. NICE; 2022 abr. Report No.: NICE guideline [NG217]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>
18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/medicamentos-vitales-no-disponibles>
19. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Listado UNIRS - Usos No Incluidos en Registro Sanitario [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>
20. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto de Metrología de Colombia. Datos Abiertos Colombia: Medicamentos Vitales No Disponibles [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/MEDICAMENTOS-VITALES-NO-DISPONIBLES/sdmr-tfmf/data_preview
21. Rodríguez C, Guevara B, Lobo G. Mecanismo de Acción de los Fármacos Antiepilépticos. Inf Méd. 2010;12(6):321-6.
22. U.S. Food & Drug Administration FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
23. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica. Documentos y listados. 2018. Listado de principios activos de estrecho margen terapéutico actualización a 01 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/sala-especializada-de-medicamentos-de-sintesis-quimica-y-biologica>
24. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 2366 de 2023 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucio%CC%81n%20No%202366%20de%202023.pdf
25. European Medicines Agency EMA. Medicines: Advanced search [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
26. Medscape. Medscape Pharmacists [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.medscape.com/pharmacists>



6 Evaluación económica

6.1 Metodología

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la evaluación económica. Los elementos que se exponen a continuación fueron compartidos, discutidos y validados con los expertos temáticos del grupo desarrollador del proyecto³² y en cuyo espacio de socialización también participaron en calidad de observadores delegados del Ministerio de Salud y Protección Social.

6.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

En el desarrollo de la evaluación, y considerando la perspectiva del sistema de salud colombiano, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la costo-efectividad del ácido valproico – valproato, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, primidona y topiramato como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia indeterminada en primera línea de manejo en el paciente adulto?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad del ácido valproico – valproato, etosuximida fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, primidona y topiramato como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia generalizada en primera línea de manejo en el paciente adulto?
3. ¿Cuál es la costo-efectividad del del ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato como monoterapia en el tratamiento de la epilepsia focal en primera línea de manejo en el paciente adulto?
4. ¿Cuál es la costo-efectividad del ácido valproico – valproato, clobazam, clonazepam, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, primidona y topiramato como terapia de adición o coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia generalizada en el paciente adulto?
5. ¿Cuál es la costo-efectividad del ácido valproico – valproato, brivaracetam, carbamazepina, clobazam, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona y topiramato como terapia de adición o coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia focal en el paciente adulto?
6. ¿Cuál es la costo-efectividad del brivaracetam, carbamazepina, clonazepam, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina y primidona como terapia farmacológica en el tratamiento de la epilepsia en mujeres en edad fértil (ya sea que esté planeando un embarazo o gestante)?

³² El grupo desarrollador cuenta con la participación de tres expertos temáticos, 1 especialista en neurología, 1 especialista en neurología con subespecialización en epilepsia y 1 especialista en medicina familiar.

Estas preguntas se desarrollaron en función del concepto de los expertos clínicos consultados, la revisión de indicaciones y contraindicaciones INVIMA de los medicamentos, una búsqueda preliminar de la evidencia sobre efectividad y seguridad y de evaluaciones económicas. Así mismo, estas preguntas de investigación presentan la estructura estándar definida en el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2); y están sujetas a modificación o ajustes durante los pasos posteriores que conlleva este posicionamiento terapéutico.

6.1.1.1 Población objetivo

Se consideraron pacientes adultos con edad mayor o igual a 18 años que padecen de epilepsia indeterminada, generalizada o focal. De igual manera, se tuvo en cuenta las mujeres con epilepsia en edad fértil que están planeando un embarazo o gestantes, dado que la terapia farmacológica conlleva un manejo especial en este grupo poblacional por el riesgo de teratogenicidad y malformaciones congénitas.

Para el presente análisis se ha dividido la población en función del tipo de epilepsia y si su manejo farmacológico en el enfoque de APS se orienta a monoterapia como primera línea o terapia de adición (coadyuvancia). No será objeto de este PT la población pediátrica, ya que requiere consideraciones propias de la edad y condiciones clínicas diferenciales respecto al manejo en adultos; de igual manera, no se tendrá en cuenta la población refractaria, de acuerdo con lo expresado en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los 6 grupos poblacionales identificados mediante consenso con los expertos de este posicionamiento.

Tabla 6-1. Población objetivo y grupos poblacionales

Población objetivo	Grupo	Descripción del grupo
Pacientes adultos con edad mayor o igual a 18 años.	1	Pacientes con diagnóstico de epilepsia indeterminada y manejo farmacológico con monoterapia primera línea en APS.
	2	Pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada y manejo farmacológico con monoterapia primera línea en APS.
	3	Pacientes con diagnóstico de epilepsia focal y manejo farmacológico con monoterapia primera línea en APS.
	4	Pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada y manejo farmacológico de adición o coadyuvancia en APS.
	5	Pacientes con diagnóstico de epilepsia focal y manejo farmacológico de adición o coadyuvancia en APS.
Mujeres en edad fértil que están planeando un embarazo o gestantes.	6	Mujeres en edad fértil que están planeando un embarazo o gestantes con diagnóstico de epilepsia para manejo en APS.

Fuente: elaboración propia.

6.1.1.2 Alternativas de evaluación

En el presente estudio solo se consideraron los fármacos que tienen indicación por parte del INVIMA en el tratamiento de la epilepsia indeterminada, generalizada y focal como tratamiento de primera línea o como terapia de adición o coadyuvancia en el paciente adulto. De igual manera, se considera también la terapia farmacológica en el tratamiento de la epilepsia en mujeres en edad fértil, que planean embarazarse o están en embarazo.



La mayoría de estos medicamentos hacen parte del grupo de los antiepilépticos, aunque algunos se clasifican también en el grupo de los ansiolíticos o analgésicos. La **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** agrupa cada medicamento según la condición de interés, su uso como monoterapia o terapia de adición en el paciente adulto y en mujeres en edad fértil, ya sea que estén planeando un embarazo o sean gestantes.

Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por grupo de análisis

Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC
Epilepsia indeterminada, primera línea de manejo	1	Barbitúricos y derivados	Fenobarbital	N03AA02
			Primidona	N03AA03
		Derivados de ácidos grasos	Ácido valproico	N03AG01
		Otros antiepilépticos	Lamotrigina	N03AX09
			Levetiracetam	N03AX14
	Topiramato	N03AX11		
Epilepsia generalizada, primera línea de manejo	2	Barbitúricos y derivados	Fenobarbital	N03AA02
			Primidona	N03AA03
		Derivados de ácidos grasos	Ácido valproico	N03AG01
		Derivados de succinimida	Etosuximida	N03AD01
			Lamotrigina	N03AX09
		Otros antiepilépticos	Levetiracetam	N03AX14
Topiramato	N03AX11			
Epilepsia focal, primera línea de manejo	3	Derivados de ácidos grasos	Ácido valproico	N03AG01
		Derivados de carboxamida	Carbamazepina	N03AF01
			Oxcarbazepina	N03AF02
		Derivados de hidantoína	Fenitoína	N03AB02
			Lacosamida	N03AX18
		Otros antiepilépticos	Lamotrigina	N03AX09
			Levetiracetam	N03AX14
			Topiramato	N03AX11
Epilepsia generalizada, primera adición o coadyuvante	4	Ácido valproico + Barbitúricos y derivados	Ácido valproico + Fenobarbital	N03AG01 + N03AA02
			Ácido valproico + Primidona	N03AG01 + N03AA03
		Ácido valproico + Derivados de benzodiazepinas	Ácido valproico + Clobazam	N03AG01 + N05BA09
			Ácido valproico + Clonazepam	N03AG01 + N03AE01
		Ácido valproico + Derivados de hidantoína	Ácido valproico + Fenitoína	N03AG01 + N03AB02
			Ácido valproico + Derivados de succinimida	Ácido valproico + Etosuximida
		Ácido valproico + Lacosamida		N03AG01 + N03AX18
	5	Ácido valproico + Otros antiepilépticos	Ácido valproico + Lamotrigina	N03AG01 + N03AX09
			Ácido valproico + Levetiracetam	N03AG01 + N03AX14
			Ácido valproico + Topiramato	N03AG01 + N03AX11
			Etosuximida + Barbitúricos y derivados	Etosuximida + Fenobarbital



Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC	
	6		Etosuximida + Primidona	N03AD01 + N03AA03	
		Etosuximida + Derivados de ácidos grasos	Etosuximida + Ácido valproico	N03AD01 + N03AG01	
		Etosuximida + Derivados de benzodiazepinas	Etosuximida + Clobazam	N03AD01 + N05BA09	
			Etosuximida + Clonazepam	N03AD01 + N03AE01	
		Etosuximida + Otros antiepilépticos	Etosuximida + Lacosamida	N03AD01 + N03AX18	
			Etosuximida + Lamotrigina	N03AD01 + N03AX09	
			Etosuximida + Levetiracetam	N03AD01 + N03AX14	
			Etosuximida + Topiramato	N03AD01 + N03AX11	
		7	Fenobarbital + Derivados de ácidos grasos	Fenobarbital + Ácido valproico	N03AA02 + N03AG01
			Fenobarbital + Derivados de hidantoína	Fenobarbital + Fenitoína	N03AA02 + N03AB02
	Fenobarbital + Lacosamida			N03AA02 + N03AX18	
	Fenobarbital + Otros antiepilépticos		Fenobarbital + Lamotrigina	N03AA02 + N03AX09	
			Fenobarbital + Levetiracetam	N03AA02 + N03AX14	
			Fenobarbital + Topiramato	N03AA02 + N03AX11	
	Lamotrigina + Barbitúricos y derivados		Lamotrigina + Fenobarbital	N03AX09 + N03AA02	
			Lamotrigina + Primidona	N03AX09 + N03AA03	
	Lamotrigina + Derivados de ácidos grasos		Lamotrigina + Ácido valproico	N03AX09 + N03AG01	
	Lamotrigina + Derivados de benzodiazepinas		Lamotrigina + Clobazam	N03AX09 + N05BA09	
		Lamotrigina + Clonazepam	N03AX09 + N03AE01		
	Lamotrigina + Derivados de succinimida	Lamotrigina + Etosuximida	N03AX09 + N03AD01		
	Lamotrigina + Otros antiepilépticos	Lamotrigina + Levetiracetam	N03AX09 + N03AX14		
	8	Levetiracetam + Barbitúricos y derivados	Levetiracetam + Fenobarbital	N03AX14 + N03AA02	
			Levetiracetam + Primidona	N03AX14 + N03AA03	
		Levetiracetam + Derivados de ácidos grasos	Levetiracetam + Ácido valproico	N03AX14 + N03AG01	
		Levetiracetam + Derivados de benzodiazepinas	Levetiracetam + Clobazam	N03AX14 + N05BA09	
			Levetiracetam + Clonazepam	N03AX14 + N03AE01	
		Levetiracetam + Derivados de hidantoína	Levetiracetam + Fenitoína	N03AX14 + N03AB02	
		Levetiracetam + Derivados de succinimida	Levetiracetam + Etosuximida	N03AX14 + N03AD01	
			Levetiracetam + Lacosamida	N03AX14 + N03AX18	
		Levetiracetam + Otros antiepilépticos	Levetiracetam + Lamotrigina	N03AX14 + N03AX09	
Levetiracetam + Topiramato			N03AX14 + N03AX11		



Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC
Epilepsia focal, primera adición o coadyuvante	9	Primidona + Derivados de ácidos grasos	Primidona + Ácido valproico	N03AA03 + N03AG01
		Primidona + Derivados de hidantoína	Primidona + Fenitoína	N03AA03 + N03AB02
			Primidona + Lacosamida	N03AA03 + N03AX18
		Primidona + Otros antiepilépticos	Primidona + Lamotrigina	N03AA03 + N03AX09
			Primidona + Levetiracetam	N03AA03 + N03AX14
			Primidona + Topiramato	N03AA03 + N03AX11
	10	Topiramato + Barbitúricos y derivados	Topiramato + Fenobarbital	N03AX11 + N03AA02
			Topiramato + Primidona	N03AX11 + N03AA03
		Topiramato + Derivados de ácidos grasos	Topiramato + Ácido valproico	N03AX11 + N03AG01
		Topiramato + Derivados de benzodiazepinas	Topiramato + Clobazam	N03AX11 + N05BA09
			Topiramato + Clonazepam	N03AX11 + N03AE01
		Topiramato + Derivados de hidantoína	Topiramato + Fenitoína	N03AX11 + N03AB02
		Topiramato + Derivados de succinimida	Topiramato + Etosuximida	N03AX11 + N03AD01
			Topiramato + Otros antiepilépticos	Topiramato + Lacosamida
	Topiramato + Levetiracetam	N03AX11 + N03AX14		
	11	Ácido valproico + Barbitúricos y derivados	Ácido valproico + Fenobarbital	N03AG01 + N03AA02
			Ácido valproico + Primidona	N03AG01 + N03AA03
		Ácido valproico + Derivados de benzodiazepinas	Ácido valproico + Clobazam	N03AG01 + N05BA09
			Ácido valproico + Clonazepam	N03AG01 + N03AE01
		Ácido valproico + Derivados de carboxamida	Ácido valproico + Carbamazepina	N03AG01 + N03AF01
			Ácido valproico + Oxcarbazepina	N03AG01 + N03AF02
		Ácido valproico + Derivados de hidantoína	Ácido valproico + Fenitoína	N03AG01 + N03AB02
			Ácido valproico + Gabapentinoideos	Ácido valproico + Gabapentina
		Ácido valproico + Pregabalina		N03AG01 + N02BF02
		Ácido valproico + Brivaracetam		N03AG01 + N03AX23
		Ácido valproico + Otros antiepilépticos	Ácido valproico + Lacosamida	N03AG01 + N03AX18
	Ácido valproico + Lamotrigina		N03AG01 + N03AX09	
Ácido valproico + Levetiracetam	N03AG01 + N03AX14			
Ácido valproico + Topiramato	N03AG01 + N03AX11			
12	Carbamazepina + Barbitúricos y derivados	Carbamazepina + Fenobarbital	N03AF01 + N03AA02	
		Carbamazepina + Primidona	N03AF01 + N03AA03	



Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC
	13	Carbamazepina + Derivados de ácidos grasos	Carbamazepina + Ácido valproico	N03AF01 + N03AG01
		Carbamazepina + Derivados de benzodiazepinas	Carbamazepina + Clobazam	N03AF01 + N05BA09
			Carbamazepina + Clonazepam	N03AF01 + N03AE01
		Carbamazepina + Gabapentinoides	Carbamazepina + Gabapentina	N03AF01 + N02BF01
			Carbamazepina + Pregabalina	N03AF01 + N02BF02
		Carbamazepina + Otros antiepilépticos	Carbamazepina + Brivaracetam	N03AF01 + N03AX23
			Carbamazepina + Levetiracetam	N03AF01 + N03AX14
			Carbamazepina + Topiramato	N03AF01 + N03AX11
		Fenitoína + Derivados de ácidos grasos	Fenitoína + Ácido valproico	N03AB02 + N03AG01
		Fenitoína + Gabapentinoides	Fenitoína + Gabapentina	N03AB02 + N02BF01
			Fenitoína + Pregabalina	N03AB02 + N02BF02
		Fenitoína + Otros antiepilépticos	Fenitoína + Brivaracetam	N03AB02 + N03AX23
			Fenitoína + Levetiracetam	N03AB02 + N03AX14
			Fenitoína + Topiramato	N03AB02 + N03AX11
		14	Lacosamida + Barbitúricos y derivados	Lacosamida + Fenobarbital
	Lacosamida + Primidona			N03AX18 + N03AA03
	Lacosamida + Derivados de ácidos grasos		Lacosamida + Ácido valproico	N03AX18 + N03AG01
			Lacosamida + Clobazam	N03AX18 + N05BA09
	Lacosamida + Gabapentinoides		Lacosamida + Gabapentina	N03AX18 + N02BF01
			Lacosamida + Pregabalina	N03AX18 + N02BF02
	Lacosamida + Otros antiepilépticos		Lacosamida + Brivaracetam	N03AX18 + N03AX23
			Lacosamida + Levetiracetam	N03AX18 + N03AX14
			Lacosamida + Topiramato	N03AX18 + N03AX11
	15		Lamotrigina + Barbitúricos y derivados	Lamotrigina + Fenobarbital
		Lamotrigina + Primidona		N03AX09 + N03AA03
		Lamotrigina + Derivados de ácidos grasos	Lamotrigina + Ácido valproico	N03AX09 + N03AG01
			Lamotrigina + Clobazam	N03AX09 + N05BA09
		Lamotrigina + Derivados de benzodiazepinas	Lamotrigina + Gabapentina	N03AX09 + N02BF01
			Lamotrigina + Pregabalina	N03AX09 + N02BF02
		Lamotrigina + Otros antiepilépticos	Lamotrigina + Brivaracetam	N03AX09 + N03AX23
Lamotrigina + Levetiracetam			N03AX09 + N03AX14	



Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC	
	16	Levetiracetam + Barbitúricos y derivados	Levetiracetam + Fenobarbital	N03AX14 + N03AA02	
			Levetiracetam + Primidona	N03AX14 + N03AA03	
		Levetiracetam + Derivados de ácidos grasos	Levetiracetam + Ácido valproico	N03AX14 + N03AG01	
		Levetiracetam + Derivados de benzodiazepinas	Levetiracetam + Clobazam	N03AX14 + N05BA09	
			Levetiracetam + Clonazepam	N03AX14 + N03AE01	
		Levetiracetam + Derivados de carboxamida	Levetiracetam + Carbamazepina	N03AX14 + N03AF01	
			Levetiracetam + Oxcarbazepina	N03AX14 + N03AF02	
		Levetiracetam + Derivados de hidantoína	Levetiracetam + Fenitoína	N03AX14 + N03AB02	
		Levetiracetam + Gabapentinoides	Levetiracetam + Gabapentina	N03AX14 + N02BF01	
			Levetiracetam + Pregabalina	N03AX14 + N02BF02	
			Levetiracetam + Lacosamida	N03AX14 + N03AX18	
			Levetiracetam + Otros antiepilépticos	Levetiracetam + Lamotrigina	N03AX14 + N03AX09
				Levetiracetam + Topiramato	N03AX14 + N03AX11
		17	Oxcarbazepina + Barbitúricos y derivados	Oxcarbazepina + Fenobarbital	N03AF02 + N03AA02
			Oxcarbazepina + Primidona	N03AF02 + N03AA03	
	Oxcarbazepina + Derivados de ácidos grasos		Oxcarbazepina + Ácido valproico	N03AF02 + N03AG01	
	Oxcarbazepina + Derivados de benzodiazepinas		Oxcarbazepina + Clobazam	N03AF02 + N05BA09	
			Oxcarbazepina + Clonazepam	N03AF02 + N03AE01	
	Oxcarbazepina + Gabapentinoides		Oxcarbazepina + Gabapentina	N03AF02 + N02BF01	
			Oxcarbazepina + Pregabalina	N03AF02 + N02BF02	
			Oxcarbazepina + Brivaracetam	N03AF02 + N03AX23	
	Oxcarbazepina + Otros antiepilépticos		Oxcarbazepina + Levetiracetam	N03AF02 + N03AX14	
			Oxcarbazepina + Topiramato	N03AF02 + N03AX11	
	Derivados de ácidos grasos		Topiramato + Ácido valproico	N03AX11 + N03AG01	
	Derivados de benzodiazepinas		Topiramato + Clobazam	N03AX11 + N05BA09	
			Topiramato + Clonazepam	N03AX11 + N03AE01	
	18		Derivados de carboxamida	Topiramato + Carbamazepina	N03AX11 + N03AF01
			Topiramato + Oxcarbazepina	N03AX11 + N03AF02	
		Derivados de hidantoína	Topiramato + Fenitoína	N03AX11 + N03AB02	
		Gabapentinoides	Topiramato + Gabapentina	N03AX11 + N02BF01	
		Topiramato + Pregabalina	N03AX11 + N02BF02		



Pregunta de investigación	Subgrupo de análisis	Grupo farmacológico	Principio activo como monofármaco o en combinación	ATC
Epilepsia en mujeres en edad fértil (ya sea que esté planeando un embarazo o gestante)	19	Otros antiepilépticos	Topiramato + Brivaracetam	N03AX11 + N03AX23
			Topiramato + Lacosamida	N03AX11 + N03AX18
			Topiramato + Levetiracetam	N03AX11 + N03AX14
		Barbitúricos y derivados	Fenobarbital	N03AA02
			Primidona	N03AA03
		Derivados de ácidos grasos	Ácido valproico	N03AG01
		Derivados de carboxamida	Carbamazepina	N03AF01
		Derivados de succinimida	Oxcarbazepina	N03AF02
			Etosuximida	N03AD01
		Otros antiepilépticos	Lamotrigina	N03AX09
			Levetiracetam	N03AX14
			Brivaracetam	N03AX23
		Gabapentinoides	Gabapentina	N02BF01
Pregabalina	N02BF02			
Derivados de benzodiazepinas	Clonazepam	N03AE01		

Fuente: elaboración propia con base en la literatura.

6.1.1.3 Desenlaces

A partir de la revisión de la literatura de evaluaciones económicas y opinión de los expertos clínicos, se establecieron como desenlaces, el estado libre de crisis, específicamente a seis meses, a un año, a dos años y a cinco años y falla por eficacia o por evento adverso mayor. De estos finalmente se eligió el desenlace un año libre de crisis, de manera consistente con la evidencia de efectividad, de acuerdo con la cual alrededor de 50% de los pacientes que inician el tratamiento controlan sus crisis con monoterapia en un lapso de un año, al igual que los pacientes que requieren de adición o coadyuvancia en epilepsia focal, mientras que, en pacientes con epilepsia generalizada no fue posible establecer resultados comparativos de efectividad (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Por otro lado, siguiendo la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2) se consideran igualmente como desenlace final los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

6.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

El horizonte temporal de análisis del modelo para el posicionamiento es de un -1- año para las preguntas de investigación 1, 2, 3 y 6 mientras que es de cinco -5- años para las preguntas de investigación 4 y 5, en el caso base. La elección de estos horizontes se justifica y es consistente con:

- Los desenlaces que se identificaron como críticos e importantes en la sección de evaluación de efectividad y seguridad.
- El objetivo principal del tratamiento de la epilepsia: lograr el control de las crisis sin eventos adversos de manera pronta y sostenible.
- La evaluación de los pacientes, entre el tercer y el sexto mes de seguimiento, orientada a determinar el grado de control de las crisis.
- La recomendación de iniciar el tratamiento en monoterapia, con el fin de disminuir la toxicidad potencial y con ello incrementar la posibilidad de un tratamiento exitoso; y, en el caso de las epilepsias de manejo más exigente, determinar la adición o coadyuvancia requerida, en cuyo caso el periodo de observación puede ser mayor a un año y el control de crisis tomar más tiempo.

En resumen, el horizonte temporal es de un año para las preguntas correspondientes al tratamiento en monoterapia y un horizonte de cinco años para el tratamiento de adición o coadyuvancia, en ciclos de 6 meses de duración, que es el lapso en cual usualmente se les practican los controles a los pacientes con epilepsia. Por último, se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto para los desenlaces como para los costos y en los ejercicios de sensibilidad dicha tasa se varió en los niveles de 0%, 6% y 9% (1,2).

Los argumentos que justifican el cambio en la tasa de descuento de un nivel de 5% a uno de 3% son los siguientes. La tasa de descuento se utiliza para valorar el impacto del tiempo en los resultados en salud y los costos de las tecnologías sanitarias. Esta práctica refleja la preferencia por obtener beneficios ahora en lugar de en el futuro y aplica el mismo razonamiento a los costos (3–6). Se recomienda una tasa de descuento del 3% anual para horizontes temporales mayores a un año, alineada con la evidencia y las prácticas internacionales (7–9). Expertos y hacedores de políticas internacionales aconsejan usar una tasa de descuento uniforme para desenlaces en salud y costos, apoyándose en la estabilidad de las preferencias temporales y para todos los tipos de uso de recursos y resultados, lo que permite una mayor comparabilidad entre diferentes evaluaciones y decisiones –21).

6.1.1.5 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia teniendo en cuenta la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2). Se considerarán únicamente los costos directos médicos asociados al uso de las tecnologías objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

6.1.2 Métodos de modelación

6.1.2.1 Revisión de literatura de evaluaciones económicas

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de evaluaciones económicas consultando las bases de datos electrónicas MEDLINE/Embase, Cochrane RSL-CT-HTA y LILACS empleando términos libres y controlados relacionados con las enfermedades y las tecnologías de interés. En el **Anexo L** y el **Anexo M** se presentan los protocolos de

búsqueda que se realizaron en cada base de datos y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente (15).

Se identificaron 596 referencias, 410 provenientes de MEDLINE y Embase, 25 de Cochrane y 161 de LILACS. Luego de excluir duplicados, se tamizaron 530 partir de título y resumen y se excluyeron 492 referencias. De las 38 referencias seleccionadas se buscó el texto completo, el cual se pudo recuperar para 34; al revisar los textos completos, 8 no eran evaluaciones económicas completas, 1 incluía una población diferente a la del objetivo del análisis, 3 incluían alternativas diferentes a las evaluadas en el PT y 9 no incluyeron un modelo de decisión. Finalmente se seleccionaron 13 evaluaciones económicas para incluir en la síntesis de la evidencia de literatura económica.

Todas las evaluaciones económicas incluidas incorporaron en su análisis alguna de las tecnologías que se evalúan en este posicionamiento de acuerdo con las líneas de tratamiento y subgrupos de población de la epilepsia. Tres de estos estudios se desarrollaron en Reino Unido (16–18), lo demás se realizaron en Bélgica (19), Brasil (20), Canadá (21), China (22), Corea del Sur (23), España (24), Estados Unidos (25), Finlandia (26), Países Bajos (27) y Serbia (28).

La estructura de los modelos empleados para describir el curso clínico de la epilepsia y la tipología de las crisis que la caracterizan es variada: 39% fueron árboles de decisión (18,19,21,23,27), 30% fueron modelos de Markov (16,22,24,25), 23% modelos de simulación (17,26,28) y 8% modelos híbridos (20), esto es, que combinan dos tipos de estructuras de decisión distintas, en este caso un árbol de decisiones y un modelo de Markov. Los modelos de árboles de decisiones tienen un énfasis en el corto plazo con horizontes de un año, mientras que los demás tipos de modelos consideraron horizontes temporales de largo plazo que van desde uno hasta 33 años, aunque con mayor frecuencia el horizonte temporal fue de 15 años. Por lo general, los modelos no trabajan con ciclos de tratamiento, esto es, indicando fases de escalamiento de dosis de los medicamentos según niveles de respuesta del paciente, aunque Wilby et al. (16), Blais et al. (21) y el Ministério da Saúde (20) de Brasil modelaron el curso clínico de la epilepsia con 1, 3, 5 y 6 meses de acuerdo con los requerimientos de escalamiento de dosis cuando ello se requiere.

En cuanto a la perspectiva, todos los estudios adoptaron la del sistema de salud con excepción de los estudios de España (24) y Países Bajos (27) que además tienen una perspectiva social, el de Serbia que trabaja desde una perspectiva de un fondo de seguro médico (28) y de Estados Unidos (25) que adopta la del asegurador privado.

Entre los desenlaces más relevantes considerados, se identificaron los AVAC y el número de crisis durante un periodo, siendo los más relevantes los de éxito en el tratamiento definido como días libres de crisis o como reducción de al menos el 50% de las crisis después de tres meses respecto del número de crisis previo al tratamiento. Nueve estudios (16,17,20,23–26,28) consideraron los AVAC como desenlace principal. Los estudios que se centraron en la respuesta consideraron desenlaces asociados a la frecuencia de las crisis definidas como ≥ 53 veces/año, 13 a 52 veces/año, 1 a 12 veces/año y libre de crisis en función del nivel de respuesta en seis niveles: i) libre de convulsiones, ii) tasa de respuesta



del 75 al 99 %, iii) tasa de respuesta del 50 al 74 %, iv) tasa de respuesta <50 %, v) aumento de las crisis y vi) terapia de mantenimiento (incluidos los pacientes retirados del ensayo debido a reacciones adversas u otras razones) (22); o como éxito completo, éxito parcial y fallo vinculados con los cambios en los días libres de crisis (17,18,21,25,27).

En relación con las tecnologías y terapias bajo comparación, lo usual es evaluar un fármaco con respecto a una terapia estándar, entendiendo ésta como combinación de no más de dos fármacos antiepilépticos o evaluar fármacos en monoterapia para una o más líneas de tratamiento. Dentro de los estudios que utilizaron como estrategia de análisis los árboles de decisiones, las tecnologías evaluadas incluyeron:

- Levetiracetam + terapia estándar vs terapia estándar, con levetiracetam a dosis de 1000mg, 2000mg y 3000mg (21,23).
- Levetiracetam + ácido valproico vs ácido valproico (20).
- Carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG) y Valproato (VPA) como fármacos de primera y segunda línea en seis comparaciones: CBZ vs VPA, VPA vs CBZ, VPA vs LTG, CBZ vs LTG, LTG vs VPA y LTG vs LTG (27).
- Clobazam, vigabatrim y lamotrigina, comparadas entre ellas en monoterapias y si al término de tres meses no hay éxito en el control de las crisis, se cambia a las otras dos alternativas (18).

Por su parte, los estudios basados en modelos de Márkov que se compararon fueron:

- Perampanel + AED vs AED, siendo los AED: lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, fenobarbital, topiramato, clonazepam, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, zonisamida, lacosamida, clobazam, acetazolamida y eslicarbazepina (22,24).
- Levetiracetam + ácido valproico vs ácido valproico (20).
- Para el caso específico de las crisis generalizadas (17):
Monoterapia en pacientes recién diagnosticados: valproato (viejos anticonvulsivantes) y lamotrigina (nuevos anticonvulsivantes); monoterapia en pacientes refractarios: valproato (viejos anticonvulsivantes) y lamotrigina (nuevos anticonvulsivantes); terapia combinada: lamotrigina, topiramato.
- Para el caso específico de las crisis parciales (17):
Monoterapia en pacientes recién diagnosticados: carbamazepina, valproato (viejos anticonvulsivantes) y lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato (nuevos anticonvulsivantes); monoterapia en pacientes refractarios: carbamazepina, valproato (viejos anticonvulsivantes) y lamotrigina, oxcarbazepina (nuevos anticonvulsivantes); terapia combinada: lamotrigina, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina y topiramato.

Por último, cabe mencionar los resultados de los estudios. El levetiracetam es costo efectivo tanto en monoterapia frente a la terapia estándar (20,23) o como en adición al ácido valproico frente al sólo ácido valproico (20). Cuando se comparan en monoterapia la zonisamida (ZNS) y levetiracetam (LEV) en pacientes recientemente diagnosticados con epilepsia focal, ZNS es costo-efectiva frente a LEV con una RICE de 681.820 dinares serbios y un umbral de costo-efectividad (UCE) de 725.888 dinares serbios, en el caso de Serbia (28). Sucede de manera semejante con el perampanel, que es costo efectivo frente

a otros AED (lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, fenobarbital, topiramato, clonazepam, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, etosuximida, zonisamida, lacosamida, clobazam, acetazolamida y eslicarbazepina) (22,24).

Cuando se trata de pacientes recién diagnosticados con fármacos individuales utilizados como monoterapia, lamotrigina y oxcarbazepina son tecnologías dominadas por las terapias carbamazepina, ácido valproico y topiramato; sin embargo, topiramato es costo efectivo si el umbral de disposición a pagar por un AVAC adicional supera las £126.000 (16). En pacientes refractarios con fármacos individuales utilizados en monoterapia, las terapias carbamazepina y ácido valproico son significativamente menos costosas que lamotrigina, debido a los menores costos de los AED, aunque la terapia con carbamazepina produce en promedio ganancias de AVAC ligeramente mayores y, por lo tanto, domina al ácido valproico y lamotrigina (16). En pacientes refractarios que utilizan los fármacos individuales como terapia complementaria, todos los AED ofrecen ganancias medias de AVAC ligeramente mayores que la monoterapia y, según las medias estimadas, el tratamiento de toda (o una proporción) de la población de pacientes con OXC domina otras terapias. En resumen, la terapia con coadyuvancia es más costo efectiva que la sola monoterapia, con una RICE es de £17.095 por AVAC ganado en comparación con la monoterapia (16).

El tratamiento de pacientes con crisis parciales indica que los diferentes anticonvulsivantes en monoterapia para pacientes recién diagnosticados produjeron beneficios de salud similares, pero los anticonvulsivantes más nuevos son más costosos (17). En consecuencia, según los datos disponibles, los anticonvulsivantes más antiguos (carbamazepina y valproato) en general son más costo efectivos con beneficios para la salud similares; sin embargo, existe mucha incertidumbre en esta conclusión debido a la imprecisión en la estimación de los beneficios en el caso del Reino Unido (17).

Cuando se evalúan la carbamazepina, lamotrigina y valproato como fármacos de primera y segunda línea en seis comparaciones CBZ vs VPA, VPA vs CBZ, VPA vs LTG, CBZ vs LTG, LTG vs VPA y LTG vs LTG en pacientes recientemente diagnosticados con epilepsia, las alternativas costo efectivas son CBZ vs LTG y CBZ vs VPA ante una disponibilidad a pagar de €25,000 en los Países Bajos (27).

Väättäinen et al. al comparar brivaracetam con perampanel, contemplan una secuencia de tratamiento de adición a brivaracetam o perampanel, cuando ocurre el fallo terapéutico (26). Estas adiciones son: oxcarbazepina más lacosamida, pregabalina o zonisamida; 7% eslicarbazepina más lacosamida, pregabalina o zonisamida; 7% lacosamida más pregabalina, zonisamida o eslicarbazepina; o lamotrigina al 7% más lacosamida, pregabalina, zonisamida o eslicarbazepina. Si el tratamiento posterior fue requerido después de fallar con brivaracetam entonces las alternativas de tratamiento podrían incluir zonisamida, pregabalina, lamotrigina o perampanel, dependiendo de qué AED utilizaron previamente. Para el caso de Finlandia, la secuencia de tratamientos con brivaracetam es costo efectivo en comparación perampanel con una RICE EUR 5.345 y UCE EUR 38.036 (26).



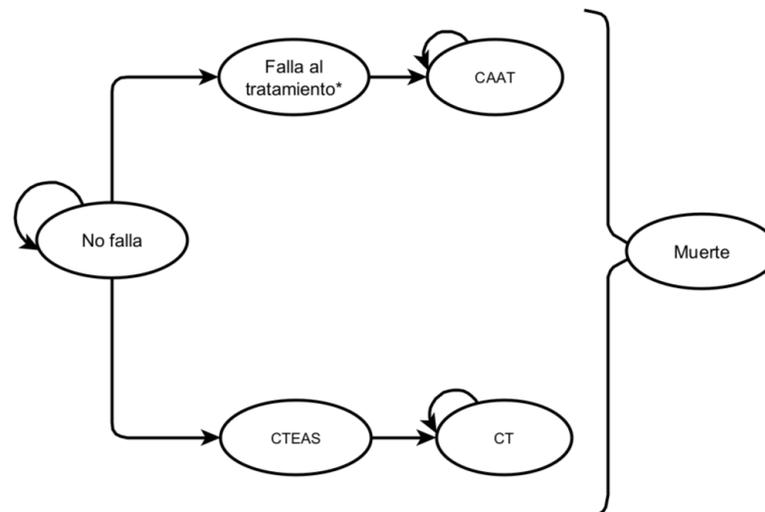
6.1.2.2 Modelo de decisión

A partir del análisis de los modelos encontrados en la literatura, la exploración de la historia natural de la enfermedad mediante consultas con expertos clínicos, el alcance del posicionamiento, en términos de los subgrupos y las tecnologías relacionadas, así como la evidencia de efectividad y seguridad (Sección 4.2.3 y Sección 4.2.4), se desarrolla un modelo de decisión. La pregunta 4 no cuenta con modelo debido a la falta de identificación de estudios para su construcción (Sección 4.2.3.2).

Para abordar las preguntas de investigación 1, 2, 3 y 5, relacionadas con población adulta con epilepsia indeterminada, generalizada o focal y aquellas que necesitan adición o coadyuvancia sometidas a tratamiento farmacológico, se diseña el modelo presentado en la Figura 6 1.

Debido a la falta de evidencia, el grupo 4 no contará con modelación. En cuanto al grupo 6, puesto que el uso de los medicamentos anticonvulsivantes tienen un riesgo de teratogenicidad, este desenlace se tiene en cuenta en el posicionamiento de los diferentes medicamentos. Adicionalmente, en la medida en que la efectividad y seguridad de los medicamentos usados en mujeres embarazadas no difieren respecto a la efectividad y seguridad de los demás grupos, se realizará un análisis de costo-consecuencia, que refleja esta situación. (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Figura 6-1. Modelo de Márkov para los grupos 1, 2, 3, 4 y 5



*Experimentar crisis epilépticas no provocadas.

Fuente: elaboración propia.

Se plantean seis estadios: *No falla*; *Falla al tratamiento*; *Cambio, aumento de dosis o adición* (CAAT); *Cambio de tratamiento por evento adverso serio* (CTEAS); *Cambio de tratamiento* (CT) y *Muerte*, basados en los desenlaces de efectividad y seguridad del tratamiento en términos de control de las crisis epilépticas.

Los grupos 1, 2 y 3, que comprenden a la población adulta con epilepsia indeterminada, generalizada y focal y que no han recibido tratamiento previo, comienzan en el estado de *No falla*. En este estado, el tratamiento administrado mantiene bajo control las crisis, los pacientes permanecen en este estado si el tratamiento es efectivo y no se presentan complicaciones considerables. Sin embargo, existe la posibilidad de transitar hacia el estado de *Falla al tratamiento* si se experimenta una crisis epiléptica no provocada; en tal caso, el paciente inmediatamente transita al estado CAAT donde se le ha cambia o aumenta la dosis o se le adiciona un medicamento. Por otro lado, se transita al estado CTEAS si se presenta algún evento adverso que conlleve al cambio de tratamiento; el paciente que ingresa en este estadio transita al estado CT donde se cambia el tratamiento que le provocó el evento adverso.

Finalmente, en cualquier momento se puede presentar un desenlace fatal y transitar desde cualquiera de los estados al de *Muerte*. El estadio de *Muerte* es absorbente en la medida en que una vez un paciente transita a este no es posible volver a los estados anteriores y el paciente sale del modelo.

En el caso del grupo 5, relacionado con pacientes con epilepsia focal que necesitan adición o coadyuvancia, el enfoque es análogo al descrito anteriormente, con la distinción de que la población que ingresa al modelo ya ha presentado una alteración en el tratamiento inicial, que puede ser una adición de otro fármaco debido a la ineficacia del primero; luego, una vez se presenta el fallo del tratamiento o se transita al estado CAAT, en el modelo supone que se realiza un cambio de molécula.

Por último, para la pregunta 6, que se centra en mujeres en edad fértil que planean concebir o están actualmente embarazadas, no se cuenta con modelo ya que solo se consideran los resultados de seguridad (Sección 4.2.4.1) por lo que se realiza un análisis costo-consecuencia. Este plantea una evaluación de los costos, riesgos potenciales y consideraciones relacionadas con la salud materna y fetal durante el embarazo, pues existe el riesgo de teratogénesis como consecuencia del uso de algunos medicamentos evaluados dentro del análisis del estudio. Dado que este es un desenlace importante y relevante en la toma de decisiones, que no necesariamente afecta a la madre, se considera el costo diferencial de este evento de seguridad.

Para ello se considera como desenlace primordial el riesgo de malformaciones congénitas (el cual es una de las formas de teratogénesis de mayor relevancia), incluyendo la probabilidad de que las pacientes presenten anomalías congénitas en el feto inducidas por los medicamentos antiepilépticos. Puesto que algunos antiepilépticos se han asociado con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas, el desenlace es crucial para evaluar los posibles riesgos y costos del tratamiento durante el embarazo.

6.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas terapéuticas o anticonvulsivantes evaluados por cada grupo de análisis (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos relacionados, lo que implicó, una revisión de la información INVIMA a corte de diciembre del 2023³³. Esta revisión se realizó a partir del Código Único de Medicamentos (CUM) y el Identificador Único de Medicamentos (IUM) para los medicamentos o alternativas evaluadas. De igual manera, el proceso de identificación estuvo acompañado por la revisión de guías, artículos de referencia y consulta a los expertos clínicos en los espacios de mesas de trabajo.

Para el cálculo de los costos unitarios de los medicamentos se usó la base de datos del SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) de enero a diciembre 2023³⁴, la base de datos del INVIMA a diciembre de 2023 y la base de datos de la CNPMDM (Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos) referente al listado por unidad de regulación para cada mercado relevante con corte a marzo del 2024³⁵; esta última con el fin de identificar los precios máximos regulados de las tecnologías del análisis en función de la Circular 13 del 2022 de control de precios. La metodología de cálculo de los precios unitarios de los medicamentos y procedimientos se presenta en el **Anexo N**.

En el estudio también se tienen en cuenta los costos de los eventos en salud asociados al manejo de los eventos adversos considerados clínica y económicamente relevantes y de los costos de la monitorización en la administración de medicamentos que así lo requieren, por ser parte relevante de los costos del manejo integral de la epilepsia.

Los eventos adversos serios y que dan lugar a cambios en el tratamiento de la epilepsia, considerados en la evaluación fueron: hiponatremia, hemorragia gastrointestinal, toxicidad hepática, trombocitopenia, la encefalopatía y las malformaciones congénitas. Los costos de monitoreo están vinculados con ácido valproico, brivaracetam, carbamazepina, fenitoína, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato.

Los costos de tratamiento, de los eventos adversos y de la monitorización se tienen en cuenta dentro del modelo de decisiones de la siguiente manera:

³³ Para la identificación de las tecnologías se emplea base de datos proporcionada por el INVIMA, en este caso el corte de la base de datos fue de diciembre de 2023, siendo la más reciente disponible en el momento de inicio del PT.

³⁴ Para el medicamento etosuximida se empleó únicamente la base de datos de enero a diciembre del año 2022 dado que para el año 2023 este principio activo no relacionó reportes de precios en venta y en transacción primaria institucional referente al “rol que elabora e importa el medicamento”. Los precios de la etosuximida fueron convertidos a precios del año 2023.

³⁵ Para acceder a listado mencionado dar clic [aquí](#).

- Estado de *No falla*: Costo del tratamiento + costo de la monitorización.
- Estado de *Falla al tratamiento*: Costos del cambio, aumento de dosis o adición de tratamiento.
- Estado de CAAT: Costos del cambio, aumento de dosis o adición de tratamiento.
- Estado de CTEAS: Costos del cambio + costos del evento adverso serio.
- Estado de CT: Costos del cambio de tratamiento.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico y los precios promedios ponderados para las alternativas terapéuticas o anticonvulsivantes evaluados. De igual manera, se establecen los costos relacionados al tratamiento farmacológico por cada grupo de análisis según la pregunta de investigación, incluyendo monoterapia, terapia de adición o coadyuvancia según el tipo de epilepsia analizado en este informe de posicionamiento terapéutico. Por último, se presentan los costos de los eventos en salud: costos de los eventos adversos y costos de monitorización.

6.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los precios unitarios de los medicamentos por unidad mínima de concentración (UMC), detallando los precios promedios ponderados (PPP) calculados con un valor inferior, medio y superior y los precios regulados para las formas farmacéuticas de los anticonvulsivantes evaluados, así como la participación de mercado para cada una de ellas³⁶. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se estimaron los PPP inferior, medio y superior por principio activo a partir de la participación de la cantidad vendida por mg para cada forma farmacéutica sobre el total de mg del principio activo, obteniendo así, un PPP por cada principio activo o alternativa terapéutica evaluada.

Los costos totales de los tratamientos farmacológicos para cada uno de los grupos de análisis (*ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*) considerados en este informe técnico se calcularon a partir de las dosis promedio anual estimadas en el archivo suplementario titulado “**Anexo K_ Suplemento de tecnologías_PT Epilepsia**” y los PPP por principio activo o alternativa evaluada que se presentan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

En este orden de ideas, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se establecen los costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. De igual manera, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia generalizada, primera línea de manejo. En la

³⁶ La forma farmacéutica jarabe oral de etosuximida no arrojó reporte de precios para año el año 2023 y años anteriores. Se identificó únicamente reporte de precios para el año 2022 para la cápsula oral (sólidas orales de liberación convencional normal) en venta y transacción primaria institucional, “*rol que elabora e importa el medicamento*”.

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. se relacionan los costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia focal, primera línea de manejo.

La estimación de los costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en los grupos 4 y 5 correspondientes a la adición o coadyuvancia se establecieron en función del medicamento adicionado, esto con el fin, de sintetizar la presentación de los resultados de costos y expresarlos en función de los resultados de efectividad y seguridad, los cuales no se presentan para el primer monofármaco o monoterapia, sino que se encuentran para la adición o el medicamento adicionado.

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en función del primer medicamento adicionado en epilepsia generalizada y epilepsia focal, respectivamente. En el **Anexo O** (Tabla O-1 y Tabla O-2) se relacionan los costos totales por paciente para cada una de las combinaciones de medicamentos (primer monofármaco o MF1 + primer monofármaco de adición) identificadas a partir de la evidencia y opinión de los expertos clínicos del grupo desarrollador.

El costo total de la combinación en función del medicamento adicionado corresponde al promedio de cada una de las combinaciones que presentaban en la adición el mismo medicamento y que se identifican en los anexos mencionados. En el **Anexo O** (Tabla O-3) se relaciona un ejemplo para el cálculo del costo del medicamento adicionado. Por último, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se establecen los costos totales de los tratamientos farmacológicos por mujer en edad fértil, ya sea que este planeando un embarazo o gestante en primera línea de manejo.

Tabla 6-3. Precios unitarios por unidad mínima de concentración (UMC) para las alternativas terapéuticas evaluadas por forma farmacéutica

Grupo farmacológico	ATC	Principio activo	Forma farmacéutica	Vía de administración	Participación por FF	UMC	PPP inferior	PPP medio	PPP superior	PURMR-CNPMDM
Derivados de ácidos grasos	N03AG01	Ácido valproico	Jarabe	Oral	17%	mg	\$ 0,77	\$ 0,96	\$ 1,09	No reporta
			Cápsula	Oral	60%	mg	\$ 0,57	\$ 0,62	\$ 0,71	\$ 4,51
			Tableta con liberación modificada	Oral	23%	mg	\$ 1,87	\$ 3,02	\$ 4,07	\$ 4,51
Otros antiepilépticos	N03AX23	Brivaracetam	Solución	Oral	1%	mg	\$ 360,29	\$ 395,41	\$ 481,04	No reporta
			Tableta	Oral	99%	mg	\$ 153,28	\$ 167,45	\$ 172,31	\$ 172,31
Derivados de carboxamida	N03AF01	Carbamazepina	Suspensión	Oral	9%	mg	\$ 2,30	\$ 2,39	\$ 2,64	\$ 3,45
			Tableta	Oral	80%	mg	\$ 0,58	\$ 0,58	\$ 0,63	\$ 0,67
			Tableta de liberación retardada	Oral	12%	mg	\$ 1,71	\$ 1,71	\$ 1,71	\$ 1,84
Derivados de benzodiazepinas	N05BA09	Clobazam	Tableta	Oral	100%	mg	\$ 36,93	\$ 40,02	\$ 70,48	No reporta
Derivados de benzodiazepinas	N03AE01	Clonazepam	Solución	Oral	21%	mg	\$ 124,42	\$ 135,59	\$ 169,83	No reporta
			Tableta	Oral	79%	mg	\$ 67,87	\$ 75,50	\$ 89,17	No reporta
Derivados de succinimida	N03AD01	Etosuximida	Cápsula	Oral	100%	mg	\$ 33,52	\$ 35,67	\$ 37,17	No reporta
Derivados de hidantoína	N03AB02	Fenitoína	Suspensión	Oral	13%	mg	\$ 3,41	\$ 4,59	\$ 5,58	No reporta
			Cápsula	Oral	86%	mg	\$ 1,79	\$ 2,66	\$ 3,96	No reporta
			Cápsula de liberación modificada	Oral	1%	mg	\$ 1,96	\$ 2,86	\$ 3,52	No reporta
Barbitúricos y derivados	N03AA02	Fenobarbital	Solución	Oral	0,0016%	mg	\$ 79,79	\$ 79,79	\$ 79,79	No reporta
			Tableta	Oral	99,9984%	mg	\$ 1,90	\$ 1,91	\$ 1,94	No reporta
Gabapentinoides	N02BF01	Gabapentina	Cápsula Tableta	Oral	100%	mg	\$ 0,62	\$ 0,70	\$ 0,87	\$ 1,47
	N03AX18	Lacosamida	Solución	Oral	0,067%	mg	\$ 81,07	\$ 126,60	\$ 147,95	No reporta

Grupo farmacológico	ATC	Principio activo	Forma farmacéutica	Vía de administración	Participación por FF	UMC	PPP inferior	PPP medio	PPP superior	PURMR-CNPMDM
Otros antiepilépticos			Tableta	Oral	99,933%	mg	\$ 17,57	\$ 21,87	\$ 31,96	\$ 50,77
Otros antiepilépticos	N03AX09	Lamotrigina	Tableta masticable dispersable	Oral	100%	mg	\$ 2,49	\$ 2,90	\$ 4,55	\$ 16,26
Otros antiepilépticos	N03AX14	Levetiracetam	Solución	Oral	5%	mg	\$ 1,76	\$ 1,85	\$ 2,08	\$ 3,51
			Tableta	Oral	95%	mg	\$ 0,96	\$ 1,10	\$ 1,36	\$ 2,72
Derivados de carboxamida	N03AF02	Oxcarbazepina	Suspensión	Oral	4%	mg	\$ 4,42	\$ 4,42	\$ 4,42	\$ 4,73
			Tableta	Oral	96%	mg	\$ 1,94	\$ 1,94	\$ 1,94	\$ 2,13
Gabapentinoides	N02BF02	Pregabalina	Solución	Oral	0,022%	mg	\$ 24,50	\$ 27,44	\$ 35,64	No reporta
			Cápsula	Oral	99,978%	mg	\$ 3,66	\$ 4,61	\$ 8,65	\$ 20,57
Barbitúricos y derivados	N03AA03	Primidona	Tableta	Oral	100%	mg	\$ 7,44	\$ 7,44	\$ 7,44	No reporta
Otros antiepilépticos	N03AX11	Topiramato	Cápsula	Oral	100%	mg	\$ 8,48	\$ 9,44	\$ 10,70	\$ 18,19
			Tableta							

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo; FF: forma farmacéutica; PPP: precio promedio ponderado; PURMR-CNPMDM: precios por unidad de regulación de mercados relevantes (PURMR) de acuerdo con la base de datos de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) - Circular 13/2022.

Fuente: elaboración propia con base en la literatura, SISMED y Circular 13/2022 de la CNPMDM.

Tabla 6-4. Precios unitarios por unidad mínima de concentración (UMC) por principio activo

Grupo farmacológico	ATC	PA consolidado	UMC	PPP inferior	PPP medio	PPP superior
Derivados de ácidos grasos	N03AG01	Ácido valproico	mg	\$ 0,90	\$ 1,22	\$ 1,53
Otros antiepilépticos	N03AX23	Brivaracetam	mg	\$ 154,46	\$ 168,76	\$ 174,08
Derivados de carboxamida	N03AF01	Carbamazepina	mg	\$ 0,86	\$ 0,87	\$ 0,93
Derivados de benzodiazepinas	N05BA09	Clobazam	mg	\$ 36,93	\$ 40,02	\$ 70,48
Derivados de benzodiazepinas	N03AE01	Clonazepam	mg	\$ 79,50	\$ 87,85	\$ 105,76
Derivados de succinimida	N03AD01	Etosuximida	mg	\$ 33,52	\$ 35,67	\$ 37,17
Derivados de hidantoína	N03AB02	Fenitoína	mg	\$ 2,00	\$ 2,91	\$ 4,17
Barbitúricos y derivados	N03AA02	Fenobarbital	mg	\$ 1,90	\$ 1,91	\$ 1,94
Gabapentinoides	N02BF01	Gabapentina	mg	\$ 0,62	\$ 0,70	\$ 0,87
Otros antiepilépticos	N03AX18	Lacosamida	mg	\$ 17,62	\$ 21,94	\$ 32,04
Otros antiepilépticos	N03AX09	Lamotrigina	mg	\$ 2,49	\$ 2,90	\$ 4,55
Otros antiepilépticos	N03AX14	Levetiracetam	mg	\$ 1,01	\$ 1,14	\$ 1,39
Derivados de carboxamida	N03AF02	Oxcarbazepina	mg	\$ 2,04	\$ 2,04	\$ 2,04
Gabapentinoides	N02BF02	Pregabalina	mg	\$ 3,66	\$ 4,62	\$ 8,66
Barbitúricos y derivados	N03AA03	Primidona	mg	\$ 7,44	\$ 7,44	\$ 7,44
Otros antiepilépticos	N03AX11	Topiramato	mg	\$ 8,48	\$ 9,44	\$ 10,70

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo; PPP: precio promedio ponderado.

Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-5. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia indeterminada, primera línea de manejo

Pregunta de investigación uno	Subgrupo de análisis	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Grupo 1 Epilepsia indeterminada, primera línea de manejo	1	Fenobarbital	\$ 102.861	\$ 103.087	\$ 104.999
		Lamotrigina	\$ 314.140	\$ 365.974	\$ 572.963
		Ácido valproico	\$ 404.886	\$ 548.330	\$ 688.521
		Levetiracetam	\$ 904.943	\$ 1.023.710	\$ 1.253.922
		Topiramato	\$ 1.220.952	\$ 1.359.556	\$ 1.540.634
		Primidona	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.
Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-6. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia generalizada, primera línea de manejo

Pregunta de investigación dos	Subgrupo de análisis	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Grupo 2 Epilepsia generalizada, primera línea de manejo	2	Fenobarbital	\$ 102.861	\$ 103.087	\$ 104.999
		Lamotrigina	\$ 314.140	\$ 365.974	\$ 572.963
		Ácido valproico	\$ 323.909	\$ 438.664	\$ 550.817
		Levetiracetam	\$ 904.943	\$ 1.023.710	\$ 1.253.922
		Topiramato	\$ 1.220.952	\$ 1.359.556	\$ 1.540.634
		Primidona	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800
		Etosuximida	\$ 15.085.146	\$ 16.049.372	\$ 16.726.518

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.
Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-7. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente en epilepsia focal, primera línea de manejo

Pregunta de investigación tres	Subgrupo de análisis	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Grupo 3 Epilepsia focal, primera línea de manejo	3	Fenitoína	\$ 215.943	\$ 314.809	\$ 450.080
		Carbamazepina	\$ 248.025	\$ 250.695	\$ 266.985
		Lamotrigina	\$ 314.140	\$ 365.974	\$ 572.963
		Ácido valproico	\$ 485.863	\$ 657.996	\$ 826.226
		Oxcarbazepina	\$ 883.285	\$ 883.306	\$ 883.351
		Levetiracetam	\$ 904.943	\$ 1.023.710	\$ 1.253.922
		Topiramato	\$ 1.220.952	\$ 1.359.556	\$ 1.540.634
		Lacosamida	\$ 2.536.835	\$ 3.158.641	\$ 4.613.424

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.
Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-8. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente con primera adición o coadyuvancia en epilepsia generalizada

Pregunta de investigación cuatro	MF1+Adición	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total medio
Grupo 4 Epilepsia generalizada, adición o coadyuvante	MF1 + Fenitoína	\$ 1.106.708	\$ 1.277.662	\$ 1.513.336
	MF1 + Ácido valproico	\$ 3.548.858	\$ 3.868.967	\$ 4.173.740
	MF1 + Clonazepam	\$ 3.637.575	\$ 3.921.863	\$ 4.218.111
	MF1 + Fenobarbital	\$ 3.646.412	\$ 3.923.343	\$ 4.207.762
	MF1 + Clobazam	\$ 3.817.609	\$ 4.115.141	\$ 4.611.321
	MF1 + Lamotrigina	\$ 3.959.794	\$ 4.245.877	\$ 4.640.655
	MF1 + Levetiracetam	\$ 3.987.560	\$ 4.306.051	\$ 4.709.735
	MF1 + Lacosamida	\$ 4.524.913	\$ 5.056.593	\$ 5.980.512
	MF1 + Topiramato	\$ 4.884.556	\$ 5.260.372	\$ 5.641.067
	MF1 + Primidona	\$ 5.569.495	\$ 5.846.237	\$ 6.129.063
	MF1 + Etosuximida	\$ 15.753.508	\$ 16.820.755	\$ 17.674.754

MF1: corresponde a los medicamentos (primer monofármaco o monoterapia) a los que se les agrega el medicamento de adición.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.

Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-9. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por paciente con primera adición o coadyuvancia en epilepsia focal

Pregunta de investigación cinco	MF1+Adición	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total medio
Grupo 5 Epilepsia focal, adición o coadyuvante	MF1 + Clonazepam	\$ 755.323	\$ 841.483	\$ 966.332
	MF1 + Lamotrigina	\$ 874.542	\$ 1.051.077	\$ 1.386.637
	MF1 + Fenitoína	\$ 954.618	\$ 1.181.143	\$ 1.486.823
	MF1 + Fenobarbital	\$ 973.630	\$ 1.134.278	\$ 1.483.054
	MF1 + Carbamazepina	\$ 986.700	\$ 1.117.029	\$ 1.303.729
	MF1 + Gabapentina	\$ 1.105.428	\$ 1.286.405	\$ 1.662.004
	MF1 + Clobazam	\$ 1.151.362	\$ 1.324.963	\$ 1.856.994
	MF1 + Pregabalina	\$ 1.296.149	\$ 1.570.049	\$ 2.405.824
	MF1 + Ácido valproico	\$ 1.307.132	\$ 1.615.896	\$ 2.075.283
	MF1 + Levetiracetam	\$ 1.614.421	\$ 1.871.495	\$ 2.381.173
	MF1 + Oxcarbazepina	\$ 1.621.960	\$ 1.749.640	\$ 1.920.095
	MF1 + Topiramato	\$ 1.779.780	\$ 2.050.798	\$ 2.516.908
	MF1 + Primidona	\$ 2.896.712	\$ 3.057.172	\$ 3.404.355
	MF1 + Lacosamida	\$ 3.275.510	\$ 4.024.975	\$ 5.650.168
	MF1 + Brivaracetam	\$ 7.750.753	\$ 8.544.256	\$ 9.086.056

MF1: corresponde a los medicamentos (primer monofármaco o monoterapia) a los que se les agrega el medicamento de adición.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.

Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

Tabla 6-10. Costos totales de los tratamientos farmacológicos por mujer en edad fértil, ya sea que este planeando un embarazo o gestante – primera línea de manejo

Pregunta de investigación seis	Subgrupo de análisis	Principio activo	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Grupo 6 Epilepsia en mujeres en edad fértil (ya sea que esté planeando un embarazo o gestante)	19	Fenobarbital	\$ 102.861	\$ 103.087	\$ 104.999
		Carbamazepina	\$ 248.025	\$ 250.695	\$ 266.985
		Lamotrigina	\$ 314.140	\$ 365.974	\$ 572.963
		Ácido valproico	\$ 404.886	\$ 548.330	\$ 688.521
		Oxcarbazepina	\$ 883.285	\$ 883.306	\$ 883.351
		Levetiracetam	\$ 904.943	\$ 1.023.710	\$ 1.253.922
		Primidona	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800	\$ 2.008.800
		Etosuximida	\$ 15.085.146	\$ 16.049.372	\$ 16.726.518

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PA: principio activo.

Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SIMED.

6.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Los costos en cada uno de los diferentes estados del modelo de decisiones incluyen, además de los relacionados con el tratamiento, los de los eventos en salud vinculados con el manejo de los eventos adversos considerados clínica y económicamente relevantes y los costos de la monitorización en la administración de medicamentos que deben ser monitorizados.

La monitorización de medicamentos para la epilepsia es un componente crucial en el manejo de esta enfermedad, ya que ayuda a optimizar el control de las crisis epilépticas y a minimizar los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos; así, la monitorización pretende asegurar la eficacia terapéutica del tratamiento, minimizar los efectos secundarios o adversos y verificar que se está cumpliendo el tratamiento. Los medicamentos que requieren de monitorización, de acuerdo con las consultas en la literatura (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) y el criterio de los expertos del grupo desarrollador son: ácido valproico, brivaracetam, carbamazepina, fenitoína, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato; los demás medicamentos no requieren de monitorización. De otra parte, de acuerdo con los expertos del grupo desarrollador, la monitorización consume más recursos en el primer año de tratamiento; en adelante, dicho consumo se reduce, en la medida en que el paciente sea adherente y los niveles de medicamento en la sangre se encuentren dentro de los rangos permitidos de tolerancia admisibles.

Por su parte, los eventos adversos de los medicamentos se seleccionaron con base en lo reportado por la literatura (ver secciones **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) y el criterio de los expertos del grupo desarrollador a partir de su frecuencia, impacto en los costos del tratamiento y en el retiro en caso de presentarse una reacción sería que implique el cambio en la medicación. Los eventos adversos serios y que dan lugar a cambios en el tratamiento de la epilepsia son: hiponatremia, asociado con oxcarbazepina; hemorragia gastrointestinal,

vinculado con lamotrigina; toxicidad hepática ligado al ácido valproico; trombocitopenia, en conexión con el ácido valproico, la pregabalina, la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato; encefalopatía asociado con pregabalina; y las malformaciones congénitas estrictamente vinculados con el conjunto de medicamentos del Grupo 6: brivaracetam, carbamazepina, clonazepam, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina y primidona.

En la construcción del costo del evento en salud para malformaciones congénitas se identificó que el uso de la técnica del micro costeo no podía aplicarse debido a la diversidad de manifestaciones de la teratogenicidad. Esto se debe a que cada tipo de malformación congénita conlleva diferentes necesidades en su manejo, lo cual influye en el uso de los recursos y costos asociados. Por consiguiente, los expertos del grupo desarrollador recomendaron abordar esta situación mediante una búsqueda dirigida de literatura de costos. Así mismo, el grupo desarrollador consideró que la mejor proxy de dichos costos son los relacionados con la hospitalización por malformaciones congénitas.

La búsqueda dirigida se realizó en los portales de búsqueda especializada PubMed y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de literatura gris en Google. Los términos de búsqueda empleados fueron “costs”, “teratogénesis”, “costos”, “teratogénesis” y “Colombia”. Y se establecieron como criterios de selección: 1) la caracterización de costos de la teratogenicidad, incluyendo estudios que describieran y analizaran los costos asociados con el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y apoyo a personas afectadas por malformaciones congénitas; 2) estudios sobre costos de teratogenicidad en sistemas de salud semejantes al de Colombia, con un enfoque particular en América Latina³⁷.

La búsqueda inicial no identificó artículos, con información relevante para el contexto colombiano; por tanto y con el objeto de incrementar la sensibilidad de la búsqueda se eliminó el término “Colombia” y se realizó nuevamente el ejercicio empleando los términos “costs”, “teratogénesis”, “costos” and “teratogénesis”. En PubMed, la búsqueda identificó 22 artículos y en LILACS 1 artículo, mientras que en Google no se identificó literatura gris con estos dos términos después de revisar las diez primeras páginas de resultados.

Los 23 artículos recuperados se revisaron por título y resumen a partir de los criterios de selección y se identificó solo un artículo de relevancia denominado *Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview* de *Mazzu-Nascimento et al* (29). La publicación hace una revisión general de la teratogenicidad desde un enfoque en salud pública, en particular de las vinculadas con las malformaciones congénitas en sus diferentes manifestaciones clínicas y de severidad en Brasil (29).

De esta fuente se tomó el dato del costo promedio anual agregado de la hospitalización del neonato con defectos de nacimiento atribuibles a las diferentes malformaciones congénitas.

³⁷ Esta regionalización es importante porque los costos pueden variar significativamente entre diferentes sistemas de salud.

Dicho coste corresponde a USD 7.758 (29)³⁸ de 2015. Puesto que el dato proporcionado está en USD del año 2015, se actualizó a precios en USD del año 2023 con la tasa de inflación de Estados Unidos para el periodo 2015-2023 que suministra el sistema de información de la Reserva Federal de San Luis³⁹. Una vez a precios del año base de 2023, se convirtió a COP mediante la tasa de cambio promedio a partir de la tasa representativa diaria del mercado reportada por el Banco de la República para 2023 de COP 4.325/USD. Así, el valor total estimado del manejo de hospitalario de las malformaciones congénitas fue de COP 43.570.848 (ver Tabla 6-12). En el Anexo O, en la Tabla O-9 se presentan los valores empleados para la estimación de este costo.

El conjunto de intervenciones desagregadas que componen los costos de monitorización y de los eventos adversos descritos en esta sección se encuentra en el Anexo O, específicamente desde la Tabla O-5 a la Tabla O-9.

Tabla 6-11. Costo total anual de la monitorización de medicamentos

Evento	Costo inferior	Costo base	Costo superior
Monitoreo primer año - Ácido valproico, oxcarbazepina, topiramato	\$ 230.832	\$ 280.588	\$ 339.096
Monitoreo segundo año en adelante - Ácido valproico, oxcarbazepina, topiramato	\$ 57.708	\$ 70.147	\$ 84.774
Monitoreo primer año - Varios medicamentos*	\$ 346.228	\$ 409.608	\$ 487.020
Monitoreo segundo año en adelante - Varios medicamentos*	\$ 86.557	\$ 102.402	\$ 121.755

*Brivaracetam, Carbamazepina, Fenitoína, Lacosamida y Levetiracetam.

Fuente: elaboración propia con base en Suficiencia, SISMED y opinión de expertos del grupo desarrollador.

Tabla 6-12. Costo total anual del manejo de los eventos adversos

Evento	Costo inferior	Costo base	Costo superior
Hiponatremia (1)	\$ 4.389.793	\$ 5.885.561	\$ 10.834.349
Hemorragia gastrointestinal (2)	\$ 4.298.044	\$ 5.878.675	\$ 11.074.993
Toxicidad hepática (3)	\$ 616.592	\$ 734.494	\$ 868.316
Trombocitopenia (4)	\$ 166.169	\$ 251.449	\$ 277.570
Encefalopatía (5)	\$ 772.273	\$ 1.025.253	\$ 1.530.153
Malformaciones congénitas (6)	\$ 43.570.848	\$ 43.570.848	\$ 43.570.848

(1) Oxcarbazepina.

(2) Lamotrigina.

(3) Ácido valproico.

(4) Ácido valproico, pregabalina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato.

(5) Pregabalina.

(6) Brivaracetam, carbamazepina, clonazepam, fenobarbital, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina y primidona.

Fuente: elaboración propia con base en Suficiencia, SISMED y opinión de expertos del grupo desarrollador. El costo de malformaciones congénitas con base en (29).

³⁸ Costo promedio anual por paciente.

³⁹ Los datos de inflación de Estados Unidos se encuentran en: <https://fred.stlouisfed.org/series/CPIAUCSL>.

El costo de las malformaciones congénitas se aproximó mediante el costo de la hospitalización del neonato con defectos de nacimiento. No obstante, en la construcción del costo de este evento en salud se evidenció que el uso de la técnica del micro costeo no puede aplicarse debido a: las malformaciones congénitas presentan muy diferentes manifestaciones clínicas y de severidad que no se puede definir en un caso estándar de costeo.

El grupo desarrollador por recomendación de sus expertos clínicos decidió buscar información de referencia en el ámbito latinoamericano que definiera los costos de las malformaciones congénitas. Se llevó a cabo una búsqueda en Pubmed y en Google direccionada a identificar los costos relacionados con las malformaciones congénitas en el país y en Latinoamérica⁴⁰. La búsqueda identificó el artículo de Mazzu-Nascimento et al., que hace una revisión general de la teratogenicidad desde un enfoque en salud pública, en particular de las vinculadas con las malformaciones congénitas en sus diferentes manifestaciones clínicas y de severidad en Brasil (29). Por otro lado, no se encontró información relevante para el caso colombiano en función de los costos asociados a la teratogenicidad.

De esta fuente se tomó el dato del costo promedio anual agregado de la hospitalización del neonato con defectos de nacimiento atribuibles a las diferentes malformaciones congénitas, correspondiente a USD 7.758 (29)⁴¹ de 2015. Puesto que el dato proporcionado está en USD del año 2015, se actualizó a precios en USD del año 2023 con la tasa de inflación de Estados Unidos para el periodo 2015-2023 que suministra el sistema de información de la Reserva Federal de San Luis⁴². Una vez a precios del año base, se convirtió a COP mediante la tasa de cambio promedio anual a partir la tasa representativa del mercado reportada por el Banco de la República para 2023 de COP 4.325/USD. Así, el valor total estimado fue de COP 43.570.848 (ver Tabla 6-12). En el Anexo O en la Tabla O-9 se presentan los valores empleados para la estimación de este costo.

6.1.4 Probabilidades

Como insumo de los modelos de decisiones, a partir de la evidencia de efectividad y seguridad, se considera la información de los metaanálisis en red de los desenlaces de libre de crisis a un año y del retiro del medicamento por eventos adversos. De igual forma, para la pregunta de investigación 6 (mujeres en edad fértil) se tienen en cuenta las probabilidades relacionadas con la presencia de malformaciones congénitas. El análisis utilizó como probabilidad de muerte la tasa de mortalidad general de la población colombiana mayor de 18 años estimada en 0,1%, de acuerdo con las estadísticas de defunciones y proyecciones de población reportadas por el Departamento Administrativo

⁴⁰ Se realizaron varias búsquedas. La única que arrojó resultados de interés en el estudio contempló los siguientes términos “cost and teratogenesis”

⁴¹ Costo promedio anual por paciente.

⁴² Los datos de inflación de Estados Unidos se encuentran en: <https://fred.stlouisfed.org/series/CPIAUCSL>.

Nacional de Estadísticas (DANE)⁴³. En el **Anexo P** se describen las probabilidades de los eventos en salud incluidos en el modelo.

6.1.5 Desenlaces y valoración

La recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2) es seleccionar los AVAC como desenlace, que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y que permiten incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida.

La obtención de las ponderaciones de calidad de vida partió de una revisión de las ponderaciones de utilidad usadas en las evaluaciones económicas identificadas en la revisión de la literatura previamente descrita. De estos estudios identificados se hizo una revisión detallada para determinar las fuentes primarias y valores repetidos. Los estudios primarios identificados comparten algunos eventos en salud, pero les asignan diferentes valores de utilidad, se escogieron aquellas utilidades que se obtuvieron de los estudios con mayor calidad metodológica y que mostraron con mejor claridad los instrumentos y métodos empleados para su obtención. Una vez finalizado este proceso se obtuvo una fuente primaria, que utilizó el instrumento EQ-5D, el método del intercambio temporal (*time trade-off* – TTO, por su denominación en inglés) y la escala visual análoga (VAS).

Finalmente, se realizó una búsqueda de las ponderaciones de utilidad de cada uno de los estados de salud en las bases de datos del *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (CEA Registry) y MEDLINE con las palabras claves: *quality of life, epilepsy, epilepsy and pregnancy*, con el propósito de indagar por diferencias en las ponderaciones de utilidad entre mujeres que planean embarazarse o ya lo están y que padecen de epilepsia. Al respecto no se encontraron resultados distintos a los ya ubicados en la revisión de la literatura de evaluaciones económicas y para la población específica del grupo 6.

Con base en el trabajo previo y las características del modelo descritas en la sección 6.1.2.2, las fuentes más apropiadas de las ponderaciones de utilidad son:

- Para los estados de *No falla* y *Falla al tratamiento* los estudios de Wilby et al. (37) para los estados de *No falla* y *Falla al tratamiento*, este último equivalente a *No respuesta* (ver Tabla 6-13), que se soporta en el estudio, de Selai et al. (30). Dicha ponderación está estimada como la calidad de vida relacionada con el control de las crisis de epilepsia, en este caso entendido como menos de un episodio de crisis por mes.
- Para los estados CAAT y CT el estudio de Mikulic et al. (28) es el más adecuado, pues reporta que el bienestar asociado con haber tenido un fallo en el tratamiento y después

⁴³ Los datos de las proyecciones de población se encuentran en:

<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>

Los datos de defunciones se encuentran en:

<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2022>.

una respuesta debida a cambios en la estrategia terapéutica, siempre que las crisis se reduzcan en al menos 50%, son equivalentes.

- Para los estados en los que se experimenta una crisis que desmejora el bienestar del paciente o se realiza un cambio debido a un efecto adverso serio no se encontraron ponderaciones de utilidad, por lo que éstas se aproximaron a la pérdida de utilidad que se da cuando un paciente con epilepsia refractaria padece un episodio de crisis (de acuerdo con el estudio de Vera Lonch et al. (25) o sufre de un evento adverso serio (de acuerdo con el estudio de Simoens et al. et al. (19).

Los valores de utilidad obtenidas para los diferentes estados de salud del modelo se recogen en la Tabla 6-13.

Tabla 6-13. Utilidades del modelo

Diagnóstico	Evento	Utilidad	SD	Intervalo		Instrumento	N	Fuente
				LI	LS			
Epilepsia indeterminada, generalizada o focal	No falla	0,940	0,024	0,936	0,944	EQ-5D	125	(37)
Epilepsia indeterminada, generalizada o focal	No respuesta	0,840	0,029	0,835	0,845	EQ-5D	125	
Utilidad por estar en un estado con $\geq 50\%$ de respuesta	CAAT CT	0,805	NR	NR	NR	EQ-5D	165	(35)
Epilepsia focal refractaria	Crisis*	-0,300	NR	NR	NR	VAS	201	(32)
Epilepsia refractaria	Falla o EA	0,400	0,070	0,385	0,415	TTO	81	(26)

*Crisis: Reducción media de la utilidad de los estados de salud de un día con crisis.

EQ-5D: Medida estandarizada de la calidad de vida relacionada con la salud desarrollada por el Grupo EuroQol para proporcionar un cuestionario sencillo y genérico que pueda utilizarse en evaluaciones clínicas y económicas o en encuestas sobre el estado de salud de la población⁴⁴.

TTO: time trade-off.

VAS: visual analogue scale.

CAAT: Cambio, aumento de dosis o adición de tratamiento.

CT: Cambio de tratamiento.

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes referenciadas.

Los grupos 1, 2 y 3, comienzan en el estado de *No falla*. En este estado, el tratamiento administrado mantiene bajo control las crisis, los pacientes permanecen en él si el tratamiento es efectivo y no se presentan complicaciones considerables y tiene una ponderación de utilidad de 0,94. Si se experimenta una crisis epiléptica no provocada, el paciente inmediatamente transita al estado de *Falla al tratamiento*, por lo que experimenta una reducción de utilidad de 0,3 respecto del estado de *No Falla*, de manera que la ponderación de utilidad asignada a ese estado es de 0,64. No obstante, en la medida en que el cambio, aumento de la dosis o la adición un medicamento permite volver al control

⁴⁴ Consultar <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/terminology/#:-:text=DESCRIPTION-EQ%2D5D,or%20population%20health%20status%20surveys>.

de las crisis, el paciente experimenta en adelante una mejora en su bienestar, aunque a un nivel menor al de entrada al modelo, por lo que el estado CAAT tiene una ponderación de utilidad de 0,805. Si el paciente sufre un evento adverso que exige un cambio en su tratamiento, transita al estado CTEAS, donde su nivel de utilidad desciende a 0,4. Al avanzar hacia el estado CT, en el que se ajusta el tratamiento responsable del evento adverso, el paciente experimenta una mejora en su bienestar, aunque este no alcanza el nivel inicial del modelo, con una ponderación de utilidad de 0,805.

En el grupo 5, el enfoque es similar al previamente descrito, con la particularidad de que los pacientes ingresan al modelo habiendo experimentado una falla en el tratamiento inicial. Esto hace que su estado de entrada tenga una ponderación de utilidad de 0,84, inferior a la de aquellos que comienzan sin fallos. Cuando se produce un nuevo fallo en el tratamiento, el bienestar del paciente disminuye en 0,3 puntos respecto a su estado anterior, resultando en una ponderación de utilidad de 0,54. Al avanzar al estado CAAT, el modelo asigna una ponderación de utilidad de 0,805 a esta transición. Finalmente, si el paciente progresa al estado CT y el cambio de tratamiento consigue controlar la crisis, el nivel de utilidad mejora a 0,805. Aunque esta mejora es significativa, sigue siendo inferior al nivel inicial debido a las consecuencias del cambio de tratamiento.

6.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Para llevar a cabo la evaluación económica, se empleó un análisis costo-utilidad (ACU). El análisis incluyó la recopilación de datos sobre los costos directos y de eventos asociados a manejo integral de la epilepsia en los tres casos mencionados, el uso de recursos, la calidad de vida medida en años de vida ganados con calidad de vida (AVAC) y se utilizó un modelo de Márkov en el abordaje de los grupos 1, 2, 3 y 5, descritos en la sección 6.1.2, para proyectar los resultados a lo largo del horizonte temporal del estudio.

Para estos grupos se presentan los resultados de la evaluación económica y el posicionamiento de los medicamentos con base en el beneficio monetario neto (BMN). El BMN es una medida resumen que representa el valor de una intervención en términos monetarios cuando se conoce un umbral de disponibilidad a pagar por una unidad de beneficio (por ejemplo, una medida de resultado sanitario o los AVAC). El uso del BMN tiene en cuenta tanto los resultados en salud como el costo de uso de recursos. Un BMN positivo indica que el costo de obtener el beneficio es inferior a la cantidad máxima que el responsable de la toma de decisiones estaría dispuesto a pagar por este beneficio. Puesto que este desenlace que involucra el cálculo de AVAC, el umbral de costo-efectividad definido para Colombia es el 86% del valor de 1 PIB (Producto Interno Bruto) per cápita (32). En el caso colombiano dicho umbral corresponde a COP 25.898.710 corrientes de 2023. En las tablas correspondientes (ver sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) se presentan las comparaciones en orden descendente, de la más a la menos costo-efectiva según el BMN calculado.

Considerando las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para el Grupo 4 de epilepsia generalizada en adición o coadyuvancia, de este sólo se presentan los costos totales anuales de tratamiento y el posicionamiento de los fármacos de ese grupo sólo considera tales costos (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Con respecto al Grupo 6, los anticonvulsivantes bajo análisis no mostraron diferencias significativas en efectividad y, por lo mismo, se realizó un análisis de costo-consecuencia. A diferencia de otros métodos de análisis económicos que combinan costos y beneficios en una sola medida (como el análisis de costo-efectividad o costo-utilidad), el análisis de costo-consecuencia desglosa los costos y las consecuencias de cada alternativa de manera separada. De acuerdo con Mauskopf et al. (33) este tipo de análisis es:

“Un enfoque para presentar información sobre el valor de una intervención sanitaria es el análisis costo-consecuencia. Se define como un análisis en el que se calculan los costos y los efectos, pero no se agregan en años de vida ajustados por calidad ni en ratios de costo-efectividad.”

Así, el posicionamiento de los medicamentos incluidos en el Grupo 6 se evaluaron siguiendo este criterio.

Finalmente, se realizaron análisis de sensibilidad determinístico (ASD) y probabilístico (ASP). El análisis de sensibilidad determinístico se utiliza para evaluar cómo los resultados

de la evaluación de tecnología en salud cambian cuando se varían uno o más parámetros de entrada. Es especialmente útil para identificar qué variables tienen el mayor impacto en los resultados y para explorar la robustez de las conclusiones bajo diferentes escenarios, en particular se utilizaron los valores máximo y mínimo de las probabilidades de transición entre estados de salud, de los costos utilizados en la modelación y de las ponderaciones de utilidad. En particular, en el ASD se presenta el gráfico de tornado cuyo propósito es identificar las variables que más impactan en BMN cuando sus valores cambian y las demás variables permanecen constantes.

El ASP es un método que utiliza distribuciones de probabilidad para los parámetros de entrada en lugar de valores fijos. Esto permite una evaluación más completa de la incertidumbre en la evaluación, considerando las variaciones conjuntas de todos los parámetros de manera simultánea. En el presente estudio se utilizaron distribuciones de probabilidad triangulares para las simulaciones de Monte Carlo del ASP, que son consistentes con la estructura de los datos de probabilidades, costos y valoraciones de utilidad. Todas las estimaciones se realizarán en el programa R versión 4.3.2 (Vienna, Austria).

En el ASP se presenta la curva de aceptabilidad, que muestra la probabilidad que tiene una alternativa de ser costo-efectiva al compararse con distintos umbrales de costo-efectividad. Las curvas de aceptabilidad se calcularon para los umbrales correspondientes al 86% de 1 PIB per cápita, 1 y 3 PIB per cápita. Por último, los análisis Monte Carlo se presentan por medio tanto de las curvas de aceptabilidad en como de los gráficos de dispersión, que se alimentan de las mismas simulaciones.

En los análisis de sensibilidad sólo se tuvieron en cuenta las alternativas para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad y que, por lo mismo, fueron objeto de evaluación de costo-utilidad. En consecuencia, para el Grupo 4 de epilepsia generalizada en adición o coadyuvancia y el Grupo 6 de epilepsia en mujeres en edad fértil, no se realizaron análisis de sensibilidad.

6.2 Resultados

A continuación, se presentan los resultados del análisis económico para el caso base de cada uno de los grupos considerados y los correspondientes análisis de sensibilidad.

6.2.1 Caso base

6.2.1.1 Grupo 1: epilepsia indeterminada, primera línea de manejo

Para responder la pregunta de investigación 1, se modeló la comparación de cuatro anticonvulsivantes: ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina y topiramato; aunque el grupo incluyera también al fenobarbital y la primidona. Estos dos últimos no se evaluaron debido a que no se hallaron probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar al modelo y por lo tanto su análisis económico depende de los costos de tratamiento vinculados con el uso de cada uno de ellos. Como se aprecia en la A continuación, se

presentan los resultados del análisis económico para el caso base de cada uno de los grupos considerados y los correspondientes análisis de sensibilidad.

6.2.2 Caso base

6.2.2.1 Grupo 1: epilepsia indeterminada, primera línea de manejo

, el levetiracetam y la lamotrigina son alternativas dominadas por su comparador de referencia, a saber, el ácido valproico y el levetiracetam, respectivamente. Con base en el BMN de las opciones bajo comparación, la opción más costo-efectiva es el ácido valproico y por lo mismo se ubica en la primera posición, mientras que levetiracetam, lamotrigina y topiramato se ubican en segundo, tercer y cuarto lugar, respectivamente. Dentro de las tecnologías ordenadas por costos únicamente, el fenobarbital ocupa la quinta posición y la primidona la última (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 6-14. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia indeterminada - monoterapia

Alternativa	Costos	Utilidad	Δ Costos	Δ Utilidad	RICE	Referencia	CE	BMN	Orden
Ácido valproico	\$1.339.964	0,792					Sí	\$19.179.922	1
Levetiracetam	\$1.578.844	0,777	\$238.881	-0,016	Dominada	VPA	No	\$18.538.490	2
Lamotrigina	\$1.709.249	0,775	\$130.404	-0,002	Dominada	LEV	No	\$18.361.931	3
Topiramato	\$1.883.314	0,777	\$174.065	0,002	\$91.169.475	LTG	Sí	\$18.237.313	4

Fuente: elaboración propia.

6.2.2.2 Grupo 2: epilepsia generalizada, primera línea de manejo

Para responder la pregunta de investigación 2, se modeló la comparación de tres anticonvulsivantes: ácido valproico, levetiracetam y lamotrigina; aunque el grupo también incluye el fenobarbital, la primidona, la etosuximida y el topiramato. Estos cuatro últimos no se evaluaron debido a que no se hallaron probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar al modelo y por lo tanto su análisis económico depende de los costos de tratamiento vinculados con el uso de cada uno de ellos. Como se aprecia en la Tabla 6-15, el levetiracetam y la lamotrigina son alternativas dominadas por su comparador de referencia, a saber, el ácido valproico y el levetiracetam, respectivamente. Con base en el BMN de las opciones bajo comparación, por costos y resultados en salud AVAC, la opción más costo-efectiva es el ácido valproico y por lo mismo se ubica en la primera posición, mientras que levetiracetam y lamotrigina se ubican en segundo y tercer lugar, respectivamente. Con respecto a los medicamentos ordenados por sus costos, en términos descendentes la disposición es: fenobarbital, topiramato, primidona y etosuximida (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 6-15. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia generalizada - monoterapia

Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	Referencia	CE	BMN	Orden
Ácido valproico	\$ 1.640.796	0,827					Sí	\$ 19.768.022	1

Levetiracetam	\$ 2.174.157	0,800	\$ 533.361	-0,027	Dominada	VPA	No	\$ 18.541.389	2
Lamotrigina	\$ 2.604.850	0,776	\$ 430.693	-0,023	Dominada	LEV	No	\$ 17.505.342	3

Fuente: elaboración propia.

6.2.2.3 Grupo 3: epilepsia focal, primera línea de manejo

Para responder la pregunta de investigación 3, se modeló la comparación de ocho anticonvulsivantes: ácido valproico, carbamazepina, levetiracetam, fenitoína, lamotrigina, topiramato, lacosamida y oxcarbazepina. Como se observa en la Tabla 6-16 el levetiracetam, fenitoína, topiramato, lacosamida y oxcarbazepina son alternativas dominadas frente a su respectivo comparador de referencia. Con base en el BMN de las alternativas evaluadas bajo comparación, la opción más costo-efectiva es el ácido valproico, mientras que la carbamazepina y el levetiracetam se ubican en segundo y tercer lugar, respectivamente. Las opciones menos costo efectivas son la lacosamida y la oxcarbazepina en el séptima y octava ubicación, respectivamente.

Tabla 6-16. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia focal - monoterapia

Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	Referencia	CE	BMN	Orden
Ácido valproico	\$ 1.306.789	0,778	\$ 189.411	0,024	\$ 7.788.536	PHT	Sí	\$ 18.834.529	1
Carbamazepina	\$ 914.522	0,759						\$ 18.741.087	2
Levetiracetam	\$ 1.383.472	0,765	\$ 76.683	-0,013	Dominada	VPA	No	\$ 18.429.910	3
Fenitoína	\$ 1.117.377	0,753	\$ 202.855	-0,006	Dominada	CBZ	No	\$ 18.394.104	4
Lamotrigina	\$ 1.702.491	0,774	\$ 110.577	0,017	\$ 6.596.180	LTG	Sí	\$ 18.347.685	5
Topiramato	\$ 1.591.915	0,757	\$ 208.443	-0,008	Dominada	LEV	No	\$ 18.024.103	6
Lacosamida	\$ 3.226.358	0,787	\$ 1.523.866	0,013	Dominada	TPM	No	\$ 17.166.485	7
Oxcarbazepina	\$ 3.385.542	0,770	\$ 159.185	-0,017	Dominada	LCM	No	\$ 16.564.721	8

Fuente: elaboración propia.

6.2.2.4 Grupo 4: epilepsia generalizada, adición o coadyuvancia

En la pregunta de investigación 4 no se modeló la comparación de la adición de los anticonvulsivantes puesto que no se encontraron, a partir de la evidencia, las probabilidades de efectividad que se adaptarían al modelo propuesto para este grupo de análisis. Por consiguiente, el posicionamiento se tuvo en cuenta desde el análisis económico únicamente los costos del tratamiento vinculados con el uso de cada uno de ellos. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los costos del tratamiento considerando la adición o medicamento adicionado. Así, teniendo en cuenta sólo los costos, la adición de fenitoína es la menos costosa mientras que la adición de etosuximida es la más costosa (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

6.2.2.5 Grupo 5: epilepsia focal, adición o coadyuvancia

Al abordar la pregunta de investigación 5, se consideraron las siguientes tecnologías: brivaracetam, carbamazepina, clobazam, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, primidona y topiramato. Sin embargo, para clonazepam, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, clobazam, ácido valproico y primidona no se encontró evidencia que pudiera traducirse en probabilidades de transición en el modelo y, por lo tanto, no se evaluaron y su análisis económico depende únicamente de los costos de tratamiento vinculados con el uso de cada uno de ellos en la adición o coadyuvancia.

Teniendo en cuenta sólo las moléculas para las que hubo evidencia, la lacosamida, la pregabalina, la lamotrigina y la oxcarbazepina son tecnologías dominadas por su comparador de referencia en la adición: el brivaracetam, el levetiracetam, la gabapentina y la lamotrigina respectivamente (ver Tabla 6-17). Pese a ser tecnologías dominadas, el alto valor de los AVAC que generan y los costos relativamente bajos de los tratamientos hace que estas tecnologías tengan un BMN positivo al umbral de costo-efectividad del país. En consecuencia, el ordenamiento de los fármacos bajo comparación es el siguiente: brivaracetam, lacosamida, topiramato, levetiracetam, pregabalina, gabapentina, lamotrigina y oxcarbazepina (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 6-17. Resultados caso base: pacientes mayores de 18 años con epilepsia focal – adición o coadyuvancia

Alternativa	Costos	Utilidades	Δ Costos	Δ Utilidades	RICE	Referencia	CE	BMN	Orden
Brivaracetam	\$8.362.598	3,613					Sí	\$85.202.714	1
Lacosamida	\$10.376.927	3,602	\$2.014.329	-0,010	Dominada	BRV	No	\$82.919.083	2
Topiramato	\$10.682.216	3,606	\$305.289	0,004	\$81.648.579	LCM	Sí	\$82.710.631	3
Levetiracetam	\$10.728.015	3,607	\$45.799	0,001	\$40.834.522	TPM	Sí	\$82.693.879	4
Gabapentina	\$11.086.776	3,609	\$127.739	0,006	\$19.758.395	PGB	Sí	\$82.386.132	5
Pregabalina	\$10.959.037	3,603	\$231.022	-0,004	Dominada	LEV	No	\$82.346.435	6
Lamotrigina	\$11.212.714	3,606	\$125.938	-0,004	Dominada	GBP	No	\$82.167.194	7
Oxcarbazepina	\$12.147.760	3,585	\$ 935.046	-0,021	Dominada	LTG	No	\$80.695.155	8

Fuente: elaboración propia.

Entre los medicamentos a posicionar por sus costos, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se aprecia que la adición de menor costo es clonazepam; por su parte, la primidona es la adición más costosa.

6.2.2.6 Grupo 6: epilepsia en mujeres en edad fértil – gestantes o que planean un embarazo

Como se observa en la Tabla 6-18, el ácido valproico, primidona y etosuximida son los anticonvulsivantes que mayor costo-consecuencia presentan. De otra parte, se determinó

que levetiracetam, lamotrigina y carbamazepina son las tecnologías mejor ubicadas, con menor costo-consecuencia.

Tabla 6-18. Resultados caso base: epilepsia en mujeres en edad fértil – gestantes o que planean un embarazo

Adición	Costo inferior	Costo medio	Costo superior	Orden
Levetiracetam	\$ 905.774	\$ 1.024.968	\$ 1.255.310	1
Lamotrigina	\$ 1.064.720	\$ 1.124.883	\$ 1.357.984	2
Carbamazepina	\$ 1.225.360	\$ 1.228.031	\$ 1.244.321	3
Fenobarbital	\$ 1.827.865	\$ 1.828.091	\$ 1.830.003	4
Oxcarbazepina	\$ 2.323.217	\$ 2.498.990	\$ 3.080.518	6
Ácido valproico	\$ 2.433.551	\$ 2.584.733	\$ 2.728.760	5
Primidona	\$ 3.584.782	\$ 3.584.782	\$ 3.584.782	7
Etosuximida	\$ 16.374.289	\$ 17.338.515	\$ 18.015.661	8

Fuente: elaboración propia.

6.2.3 Análisis de sensibilidad

A continuación, se presentan los análisis de sensibilidad para los grupos que contaron con análisis económico del tipo costo-utilidad.

6.2.3.1 Grupo 1: epilepsia indeterminada – primera línea de manejo

De manera transversal, en el ASD el parámetro que mayor impacto tiene sobre el BMN es la probabilidad de permanecer en el estado *No falla* para el conjunto de medicamentos evaluados, con excepción de lamotrigina, que se ve más afectada por los costos y la probabilidad de ocurrencia del efecto adverso de hiponatremia. Si bien el efecto de variaciones en probabilidad de permanecer en el estado de No falla es importante, nótese (ver Figura 6-2) que dicha variación no da lugar a cambios en la posición de cada medicamento, de manera que el orden de las moléculas del caso base se preserve. Esto es, el ácido valproico es la tecnología que mayor BMN genera, seguido por levetiracetam, el topiramato y la lamotrigina.

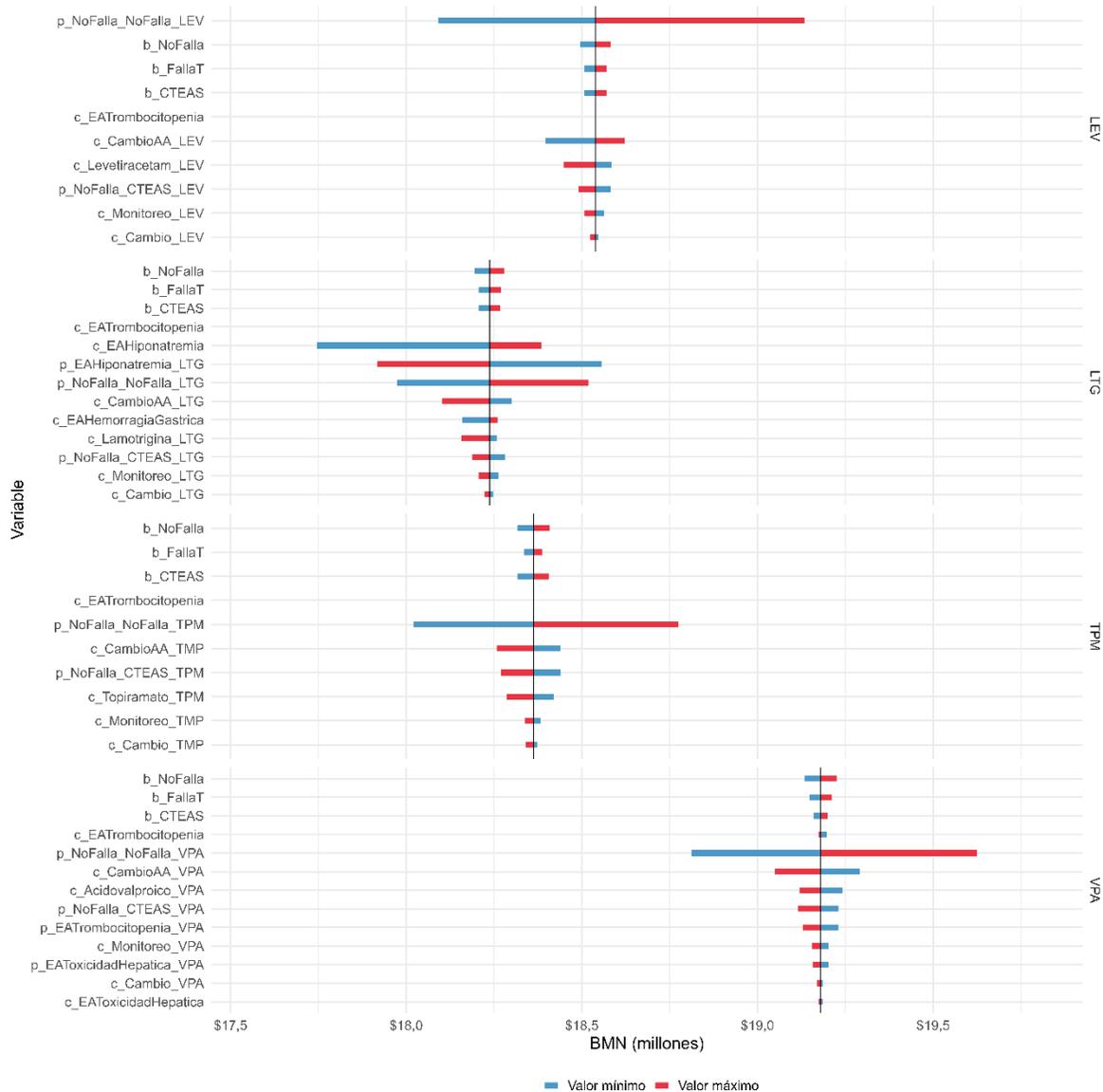
La variación en los costos del cambio de medicamento es la segunda variable con mayor impacto en el BMN de las diferentes tecnologías, lo que es razonable por cuanto los cambios de tratamiento influyen no sólo en los costos de manera directa, también de manera indirecta en los beneficios de las intervenciones a través de la calidad de vida del paciente y las complicaciones que el nuevo tratamiento pueda generar y, por esas dos grandes vías impactar el BMN.

Por último, las probabilidades de ocurrencia y los costos de manejo de los eventos adversos son un grupo de parámetros que afectan el BMN, en especial en la lamotrigina, aunque todas las tecnologías dentro del ejercicio de costo-efectividad tienen efectos adversos clínicos y económicamente relevantes y cuyos costos de manejo es relativamente alto en comparación, por ejemplo, con el costo del tratamiento en sí de la epilepsia.

Finalmente, otros parámetros afectan, de manera individual, los resultados dados por el BMN como las probabilidades de transición entre estados, los costos de monitoreo, entre otras, todas ellas con impactos menores en el BMN en relación con los anteriormente descritos.



Figura 6-2. Gráfico de tornado Grupo 1

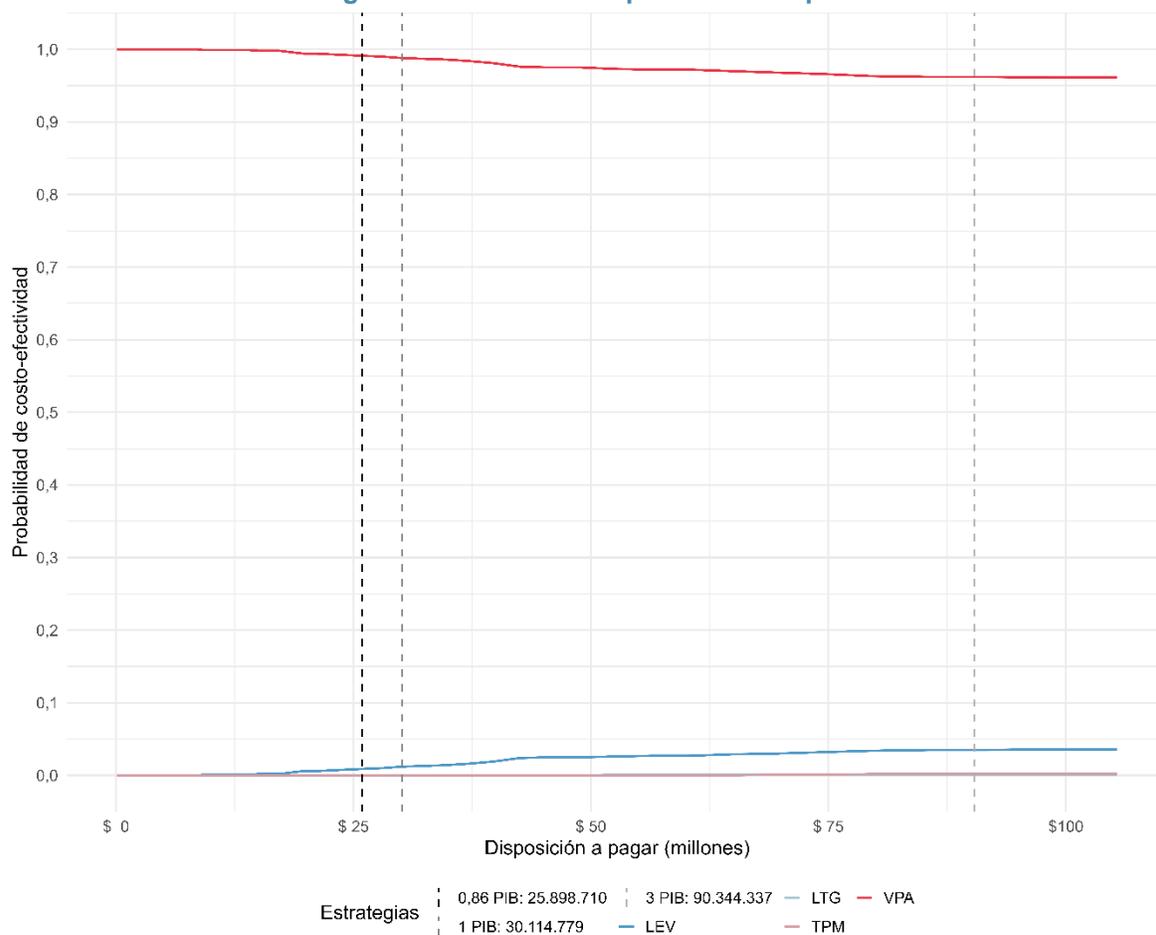


LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

Al considerar la curva de aceptabilidad, de manera consistente con los resultados obtenidos, el ácido valproico es la tecnología que tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva con niveles superiores al 95% y de manera independiente para el nivel de umbral, no obstante que la aceptabilidad se reduce ligeramente, abriendo campo a las demás tecnologías bajo análisis, en particular del levetiracetam, como se aprecia en la Figura 6-3. De acuerdo con la curva de aceptabilidad, el ácido valproico es una tecnología con mejor

posición, puesto es la de menores costos esperados y mayores beneficios esperados para cualquier nivel de umbral de costo-efectividad.

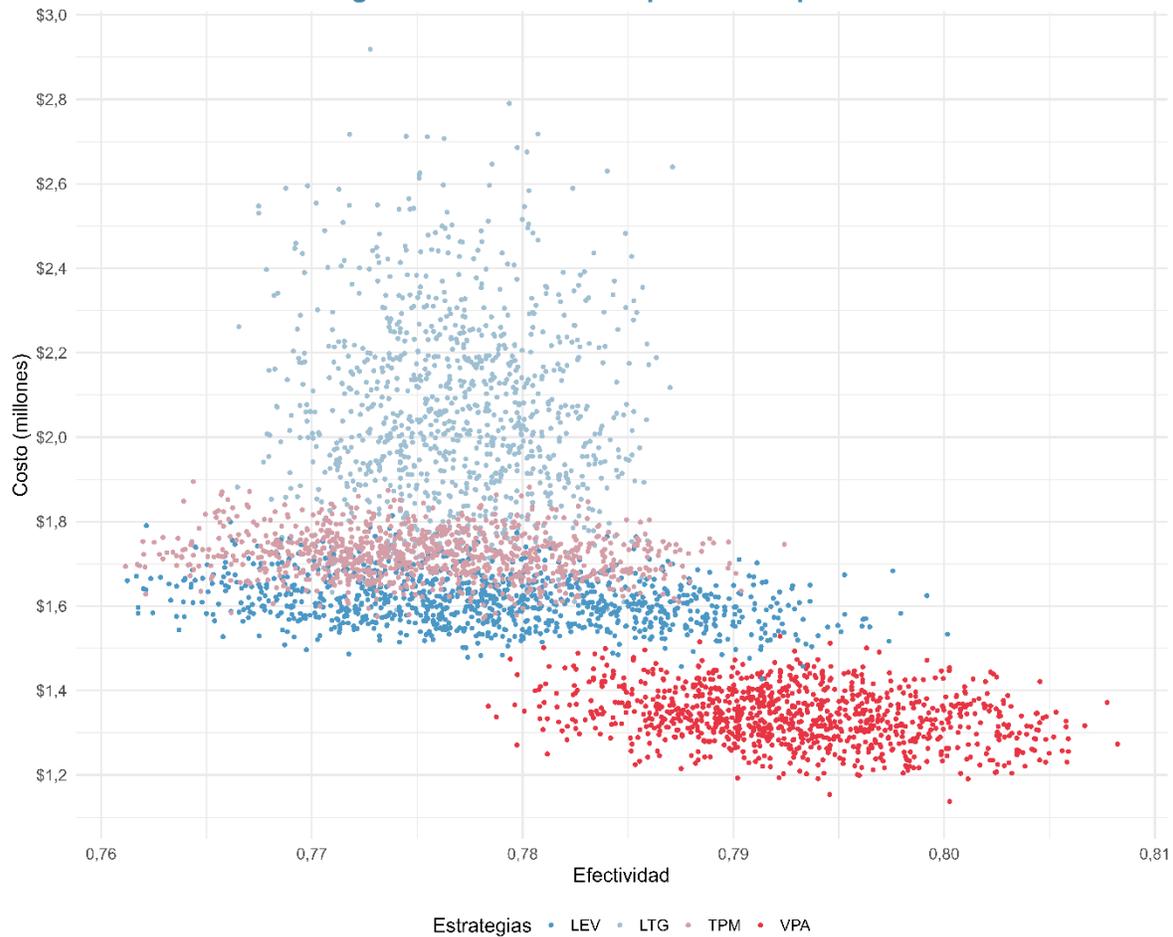
Figura 6-3. Curva de aceptabilidad Grupo 1



LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

Lo anterior se corrobora con al inspeccionar los gráficos de dispersión (ver Figura 6-4). Nótese como la nube correspondiente al ácido valproico se ubica consistentemente la derecha y abajo, en la zona de mayor efectividad y menores costos, de manera sistemática por debajo de las nubes de puntos de las demás tecnologías y con menor dispersión en relación con ellas. Sucede lo contrario con la lamotrigina, que se ubica en la zona de mayores costos y menores beneficios y tiene una alta dispersión. Levetiracetam y topiramato tienen un comportamiento afín entre ellas en términos de efectividad, aunque la primera esta sistemáticamente por debajo de la segunda, indicando menores costos a su favor.

Figura 6-4. Gráfico de dispersión Grupo 1



LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

6.2.3.2 Grupo 2: epilepsia generalizada – primera línea de manejo

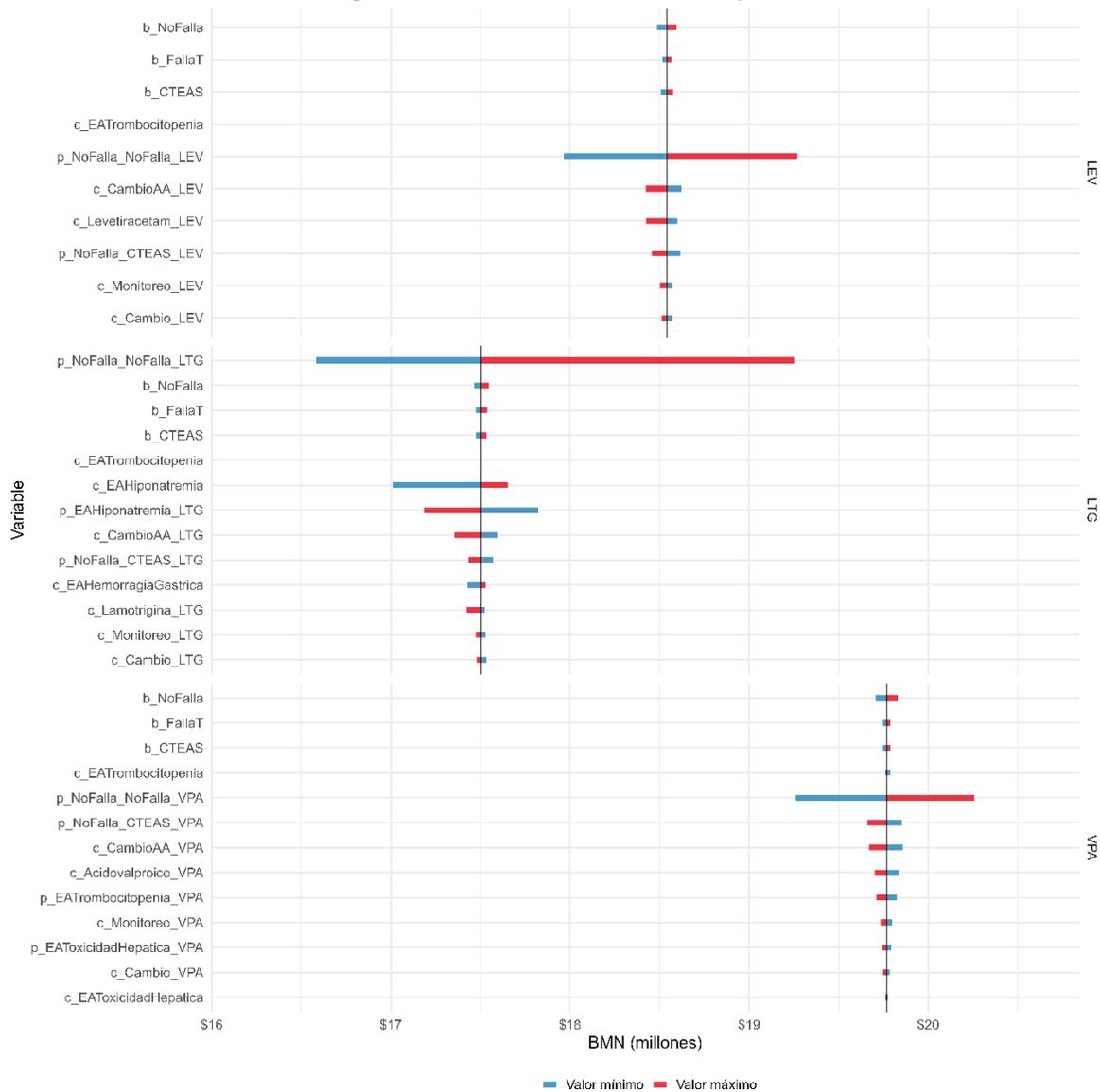
De manera transversal y de manera similar a lo que sucede con el Grupo 1, en el Grupo 2 compuesto por los medicamentos de ácido valproico, lamotrigina y levetiracetam, en el ASD el parámetro que mayor impacto tiene sobre el BMN es la probabilidad de permanecer en el estado *No falla*. Si bien el efecto de variaciones en probabilidad de permanecer en el estado de *No falla* es el más importante, nótese que dicha variación no da lugar a cambios en la posición de cada medicamento, de manera que el orden de las moléculas del caso base se preserva (ver Figura 6-5). Sin embargo, es de observar que en el caso de la lamotrigina el efecto es tan fuerte que eventualmente podría superar al levetiracetam.

El ácido valproico en definitiva es la tecnología que mayor BMN genera y los cambios en parámetros de costos de los eventos en salud, probabilidades de transición entre estados,

probabilidades de ocurrencia de eventos en salud, etc. son los que menos impactan el BMN de manera comparativa en relación con las demás tecnologías consideradas.

Los demás parámetros no tienen mayores impactos en el BMN en las diferentes moléculas.

Figura 6-5. Gráfico de tornado Grupo 2



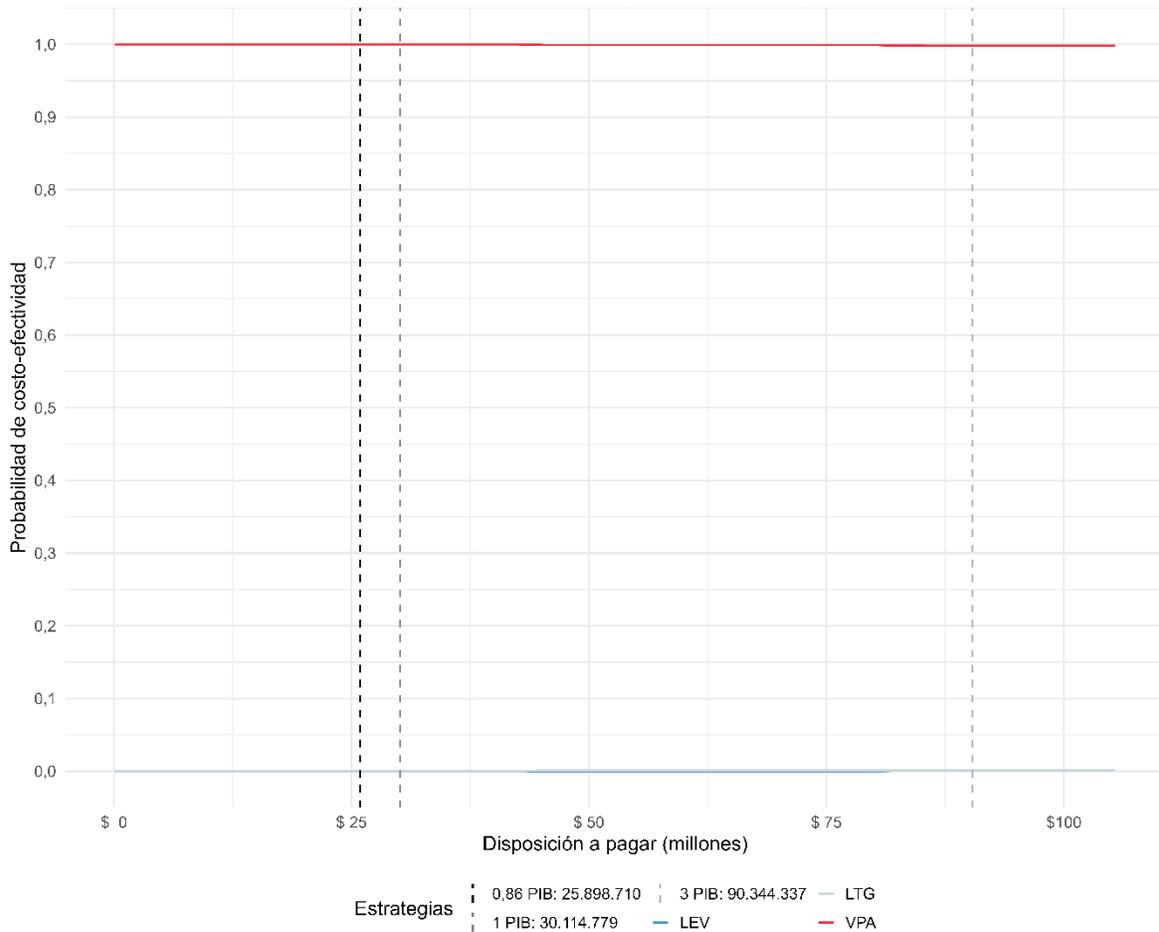
LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, VAP: ácido valproico.

Fuente: elaboración propia.

Al considerar la curva de aceptabilidad, de manera consistente con los resultados obtenidos, el ácido valproico es la tecnología que siempre es costo-efectiva, pues

consistentemente tiene una probabilidad de 100% ser costo-efectiva y de manera independiente para el nivel de umbral, como se aprecia en la Figura 6-6. De acuerdo con la curva de aceptabilidad, el ácido valproico es una tecnología con mejor posición, puesto es la de menores costos esperados y mayores beneficios esperados para cualquier nivel de umbral de costo-efectividad.

Figura 6-6. Curva de aceptabilidad Grupo 2



LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

Lo anterior se corrobora con al inspeccionar los gráficos de dispersión (ver Figura 6-7). Nótese como la nube correspondiente al ácido valproico se ubica consistentemente la derecha y abajo, en la zona de mayor efectividad y menores costos, de manera sistemática por debajo de las nubes de puntos de las demás tecnologías y con menor dispersión en relación con ellas. Sucede lo contrario con la lamotrigina, que se ubica en la zona de mayores costos y menores beneficios y tiene una alta dispersión.

Figura 6-7. Gráfico de dispersión Grupo 2

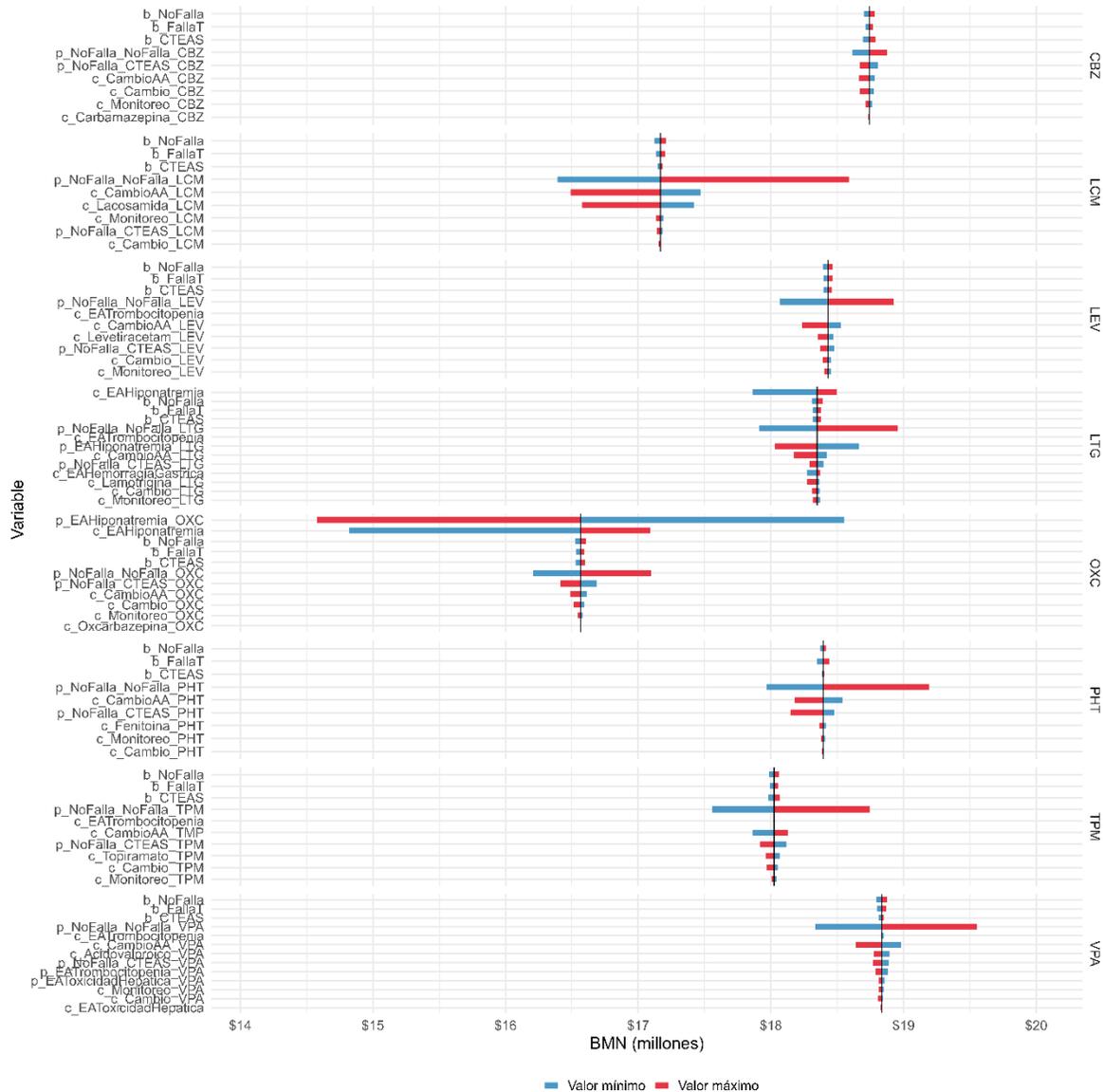


LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

6.2.3.3 Grupo 3: epilepsia focal – primera línea de manejo

De manera transversal y similar a lo que sucede con los grupos 1 y 2, en el ASD el parámetro que mayor impacto tiene sobre el BMN es la probabilidad de permanecer en el estado *No falla*, con excepción de la oxcarbazepina para la cual el parámetro de mayor impacto fue la probabilidad de experimentar el EA de hiponatremia (ver Figura 6-8). Los cambios en los demás parámetros si bien afectan el BMN, tales afectaciones son de una magnitud relativamente baja para carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Para el caso de oxcarbazepina y lacosamida la variación de esos parámetros oscila entre 5% y 10%. El ácido valproico en definitiva es la tecnología que mayor BMN genera de manera consistente con los resultados de caso base y las variaciones descritas en los parámetros no afectan su posición.

Figura 6-8. Gráfico de tornado Grupo 3

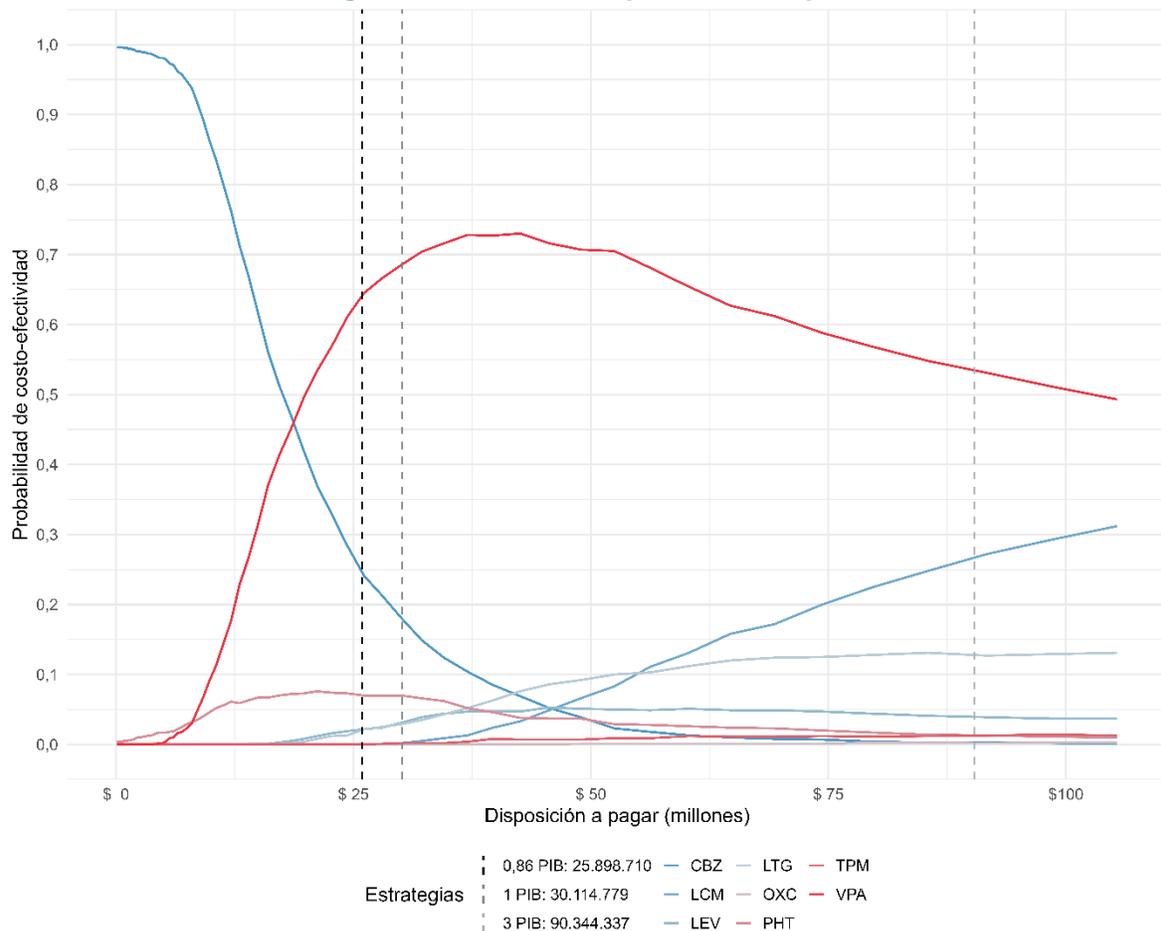


CBZ: carbamazepina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.

Fuente: elaboración propia.

Al considerar la curva de aceptabilidad, se observa que el ácido valproico gana espacio como la tecnología con probabilidad creciente de ser costo-efectiva hasta umbrales de aproximadamente COP 40 millones (ver Figura 6-9). Un comportamiento opuesto sigue la carbamazepina, que tiene una probabilidad decreciente de ser costo-efectiva. Los demás medicamentos tienen probabilidades ascendentes de ser costo efectivas a medida que el umbral de CE se incrementa, pero no superan un nivel de 35%, como es el caso de la lamotrigina. Estos resultados son congruentes con el caso base, en el que el ácido valproico y la carbamazepina se ubican en la primera y segunda posición.

Figura 6-9. Curva de aceptabilidad Grupo 3

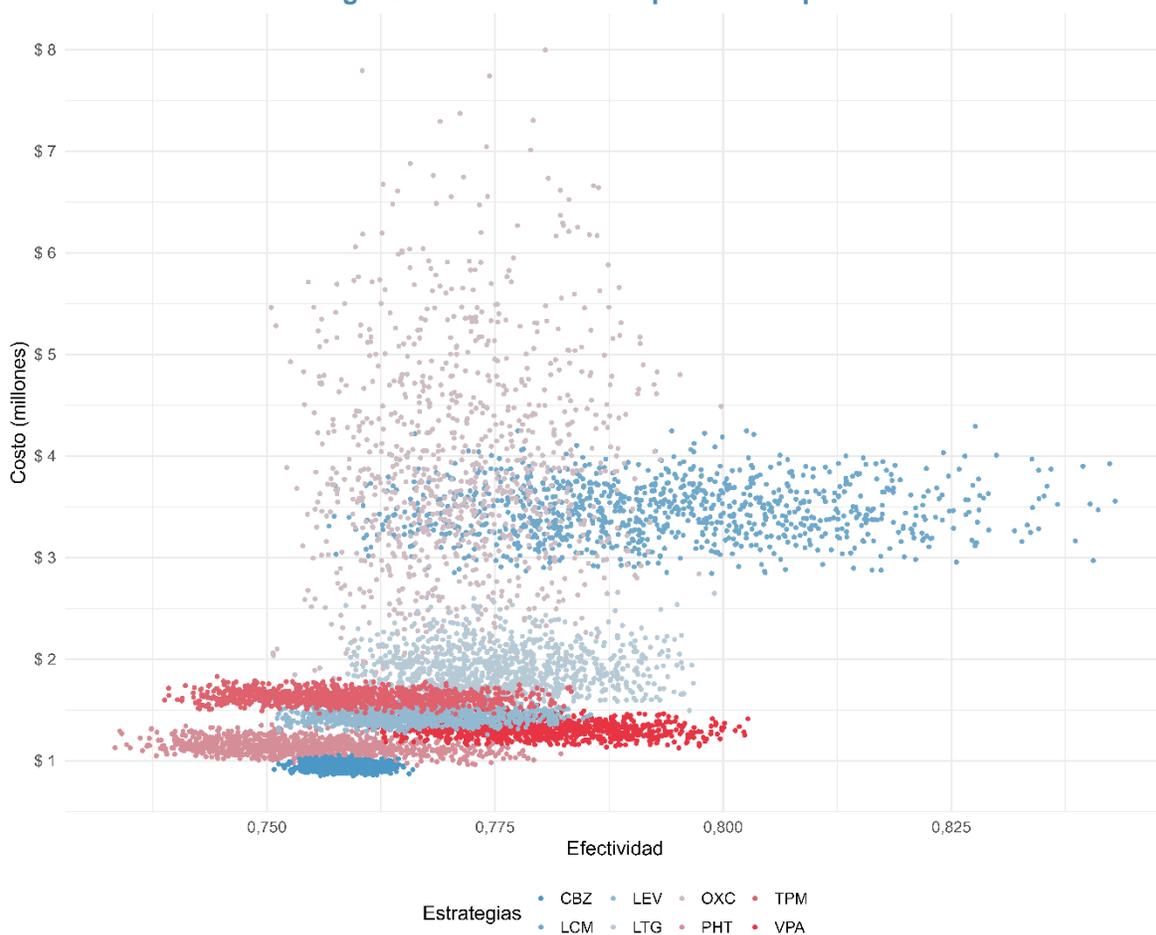


CBZ: carbamazepina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.

Fuente: elaboración propia.

En el gráfico de dispersión (ver Figura 6-10) se aprecia que el topiramato, el levetiracetam y la fenitoína se comportan de manera semejante, tienen costos esperados bajos y concentrados y beneficios en salud en un rango relativamente amplio. El ácido valproico, se comporta de manera similar, aunque un poco más desplazado hacia la derecha, esto es, con mayores beneficios en salud que los tres anteriores, mientras que la carbamazepina tiene costos y beneficios muy concentrados y menores a los de las demás tecnologías bajo análisis. La oxcarbazepina y la lamotrigina presentan costos y beneficios en salud altamente dispersos y, en el caso de esta última, en una proporción importante de las simulaciones de Montecarlo, los beneficios superan ampliamente los de las demás tecnologías.

Figura 6-10. Gráfico de dispersión Grupo 3

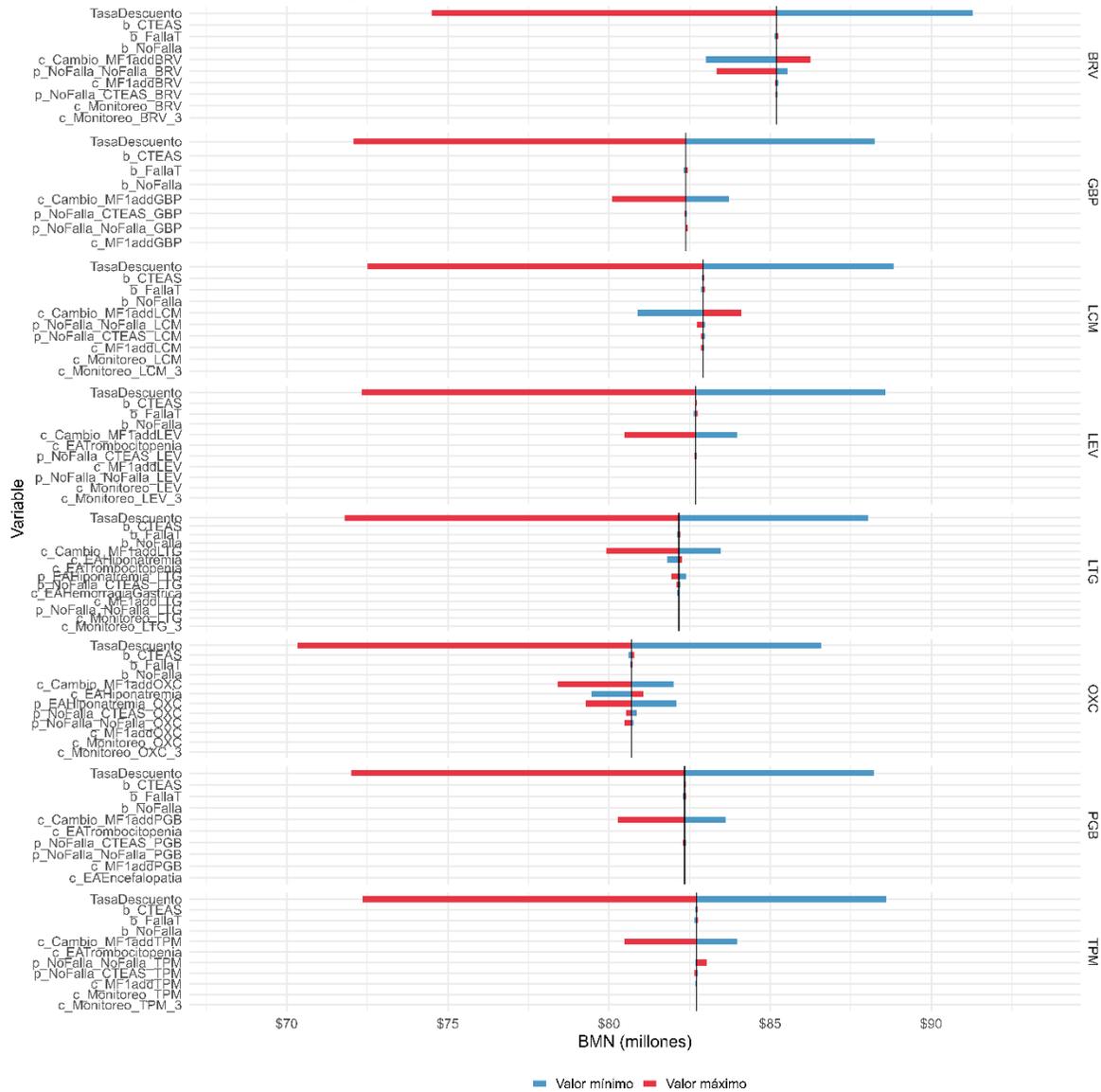


CBZ: carbamazepina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VAP: ácido valproico.
Fuente: elaboración propia.

6.2.3.4 Grupo 5: epilepsia focal – adición o coadyuvancia

Debido a que el análisis del Grupo 5 tiene un horizonte temporal de cinco años, las variaciones de la tasa de descuento son las que generan el mayor impacto en el BMN en todas las tecnologías analizadas, es decir, se presenta una relación inversa. El otro parámetro con impacto importantes en el costo asociado al cambio de tratamiento como consecuencia de la adición. Respecto de los demás parámetros, sus variaciones no tienen un efecto importante sobre el BMN (ver Figura 6-11).

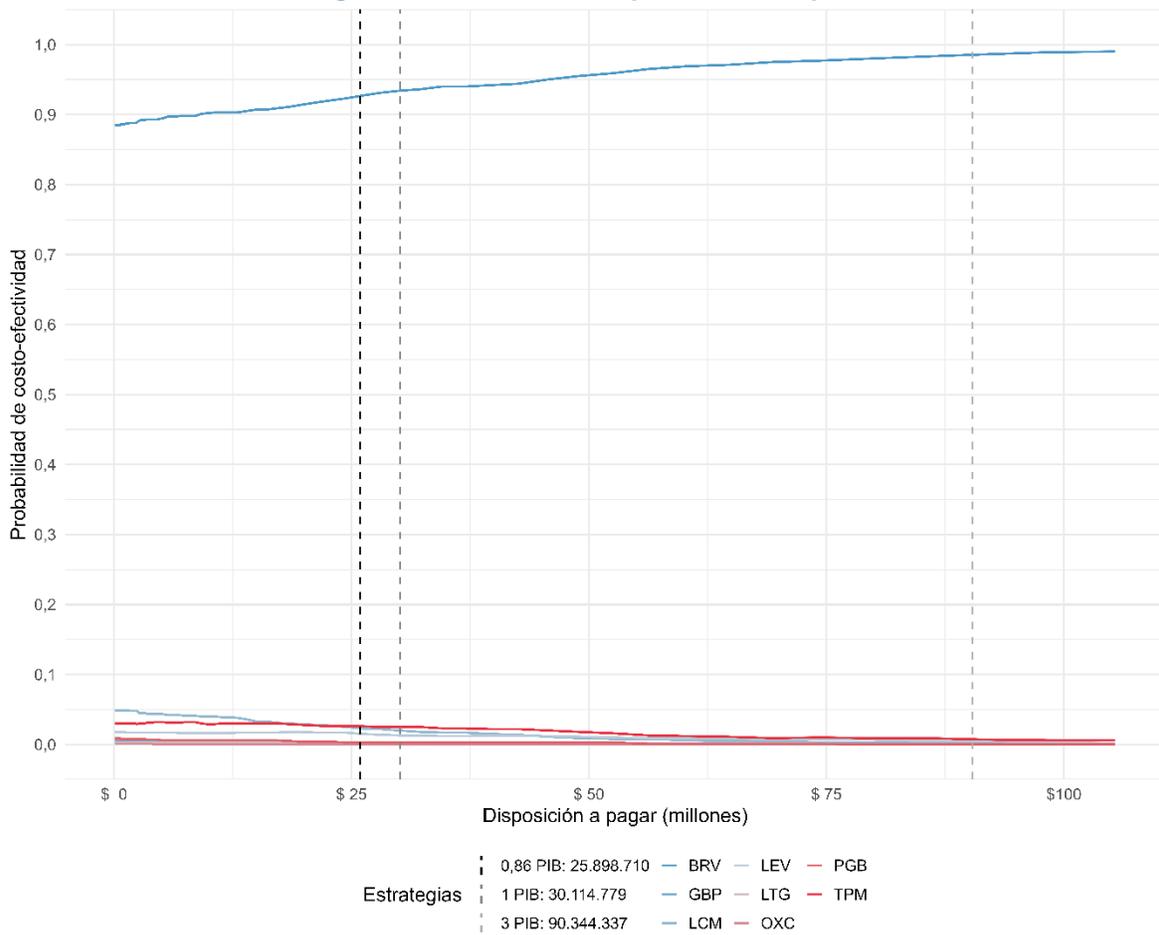
Figura 6-11. Gráfico de tornado Grupo 5



BRV: brivaracetam, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato.
Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la curva de aceptabilidad (ver Figura 6-12), se aprecia que el brivaracetam tiene una probabilidad creciente de ser costos-efectiva con relación a las demás tecnologías. Por el contrario, se observa que éstas tienen un comportamiento opuesto a brivaracetam, pero similar entre ellas.

Figura 6-12. Curva de aceptabilidad Grupo 5

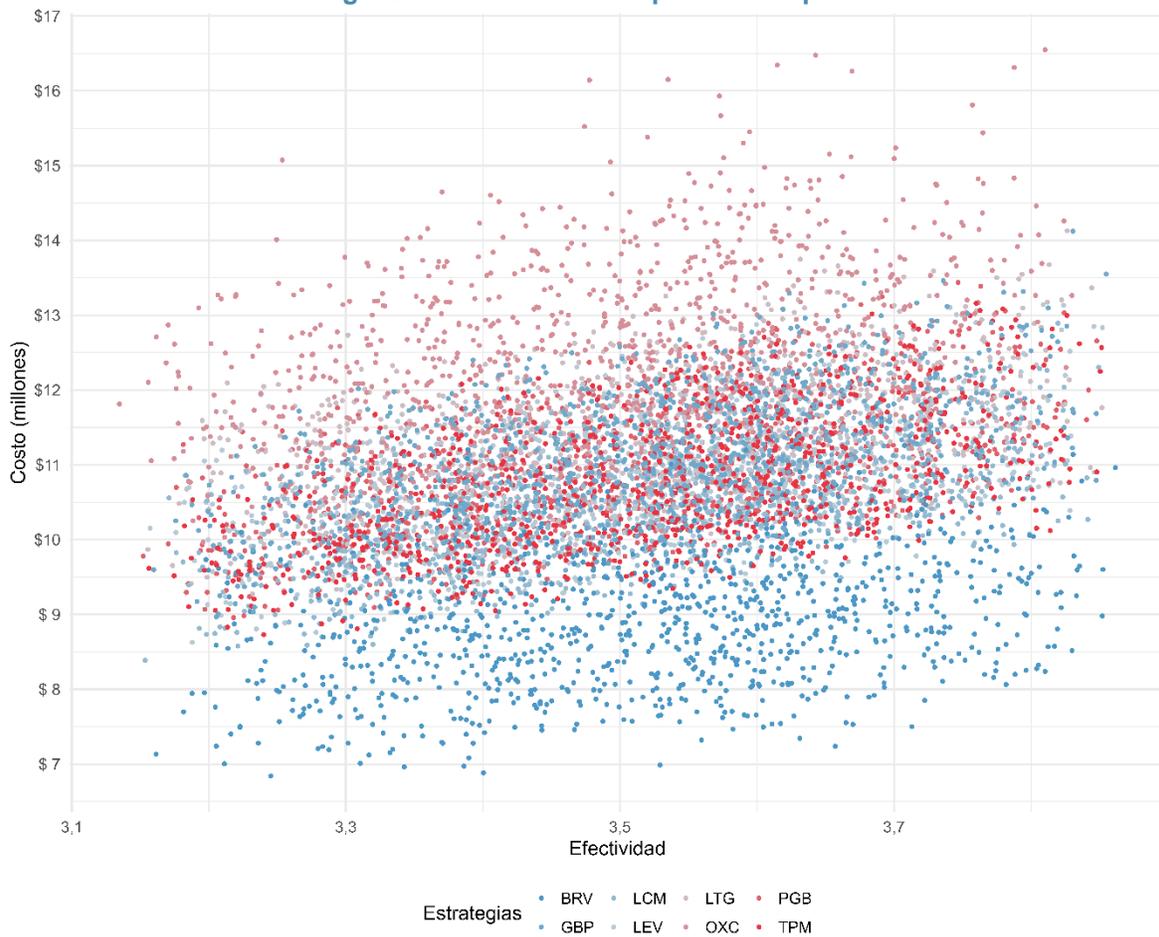


BRV: brivaracetam, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato.

Fuente: elaboración propia.

Por último, el gráfico de dispersión muestra que el conjunto de tecnologías analizadas, en un horizonte temporal de cinco años, tienen beneficios y costos altamente dispersos (ver Figura 6-13). Sin embargo, de manera sistemática, brivaracetam se ubica en la parte baja de costos en relación con los demás anticonvulsivantes, factor que es consistente con que este fármaco se ubique en el primer puesto en el caso base, en contraste con la oxcarbazepina, que se comporta de manera opuesta.

Figura 6-13. Gráfico de dispersión Grupo 5



BRV: brivaracetam, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PHT: fenitoína, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato.

Fuente: elaboración propia.

6.3 Conclusiones

Se llevaron a cabo los análisis económicos para el posicionamiento de un conjunto de anticonvulsivantes, que consideró una población de pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia en seis grupos.

Con el fin de determinar el costo de las alternativas anticonvulsivantes evaluadas por cada grupo de análisis se identificaron, midieron y valoraron el uso de recursos relacionados con el tratamiento en monoterapia y en primera adicción, así como de los eventos en salud.

Para los casos en los que pudo realizar evaluación económica, el análisis se centró en un modelo de Márkov con perspectiva del SGSSS, con seis estados (No Falla; Falla al tratamiento; Cambio de tratamiento por evento adverso serio [CTEAS]; Cambio, aumento

de dosis o adición de tratamiento [CAAT]; Cambio de tratamiento [CT]; y Muerte), horizonte temporal de un año para los grupos 1, 2 y 3 y horizonte temporal de 5 años para el grupo 5. Por otro lado, el análisis económico para el grupo 4 se realizó con base en los costos y en el grupo 6 mediante un análisis de costo-consecuencia de las alternativas.

El estudio concluye que, en el caso base, en los grupos 1, 2 y 3 en monoterapia la alternativa mejor posicionada es el ácido valproico por cuanto es la tecnología con mayor BMN en cada caso. En el grupo 5, respecto a la primera adición, el brivaracetam presentó el mayor BMN. En el grupo 4, la adición con fenitoína se ubicó en la primera posición⁴⁵. En el grupo 6 el medicamento mejor posicionado fue el levetiracetam. Estos resultados fueron robustos a los cambios en los parámetros relevantes en los análisis de sensibilidad.

Respecto de los ASD, en los grupos 1, 2 y 3 el parámetro que mayor impacto sobre el BMN fue la probabilidad de permanecer en el estado de *No falla* para el conjunto de medicamentos evaluados en ellos; en el grupo 5 la variable de mayor impacto fue la tasa de descuento, que es un parámetro común en las simulaciones de Monte Carlo. En cuanto a los ASP, las curvas de aceptabilidad y las simulaciones de Montecarlo muestran que hay una heterogeneidad relativamente alta en los costos y beneficios esperados, en especial cuando se trata del grupo 5, aunque los resultados del caso base se conservan. Finalmente, en cuanto a la disposición a pagar, aumentar el valor del umbral si bien impacta en la probabilidad de ser costo-efectiva de cada una de las terapias, la tendencia creciente o decreciente no cambia en los grupos 1, 2 y 5; mientras que la tendencia se invierte en el caso del grupo 3.

Es difícil establecer comparaciones entre los resultados del posicionamiento y la literatura de evaluaciones económicas en epilepsia, por cuanto en la literatura se suelen analizar dos o tres alternativas de intervención contra un comparador, mientras que en el posicionamiento se analizaron 16 medicamentos comparados todos entre sí, lo que dificulta establecer un rasero común de contraste con los resultados de la literatura.

Sin embargo, los resultados del posicionamiento y la literatura coinciden en que el ácido valproico, el levetiracetam, la carbamazepina y el topiramato son tecnologías costo-efectivas en monoterapia frente a otras alternativas como lamotrigina y oxcarbazepina, epilepsias focales y generalizadas.

De otra parte, es preciso mencionar las limitaciones asociadas a: la falta de disponibilidad de información sobre la efectividad en los grupos 4 y 6 llevó a considerar únicamente datos relativos a la seguridad y el posicionamiento de los fármacos en estos casos se realizó con base en costos y costo-consecuencia respectivamente; y en relación con los AVAC, no se identificaron ponderaciones de utilidad que coincidieran con precisión con los estados definidos en el modelo y la probabilidad derivada de la evidencia, por tanto, en casos específicos, se recurrió a valoraciones de estados de salud que contaban con una

⁴⁵ Esta tecnología, sin embargo, los expertos la retiraron del posicionamiento. Ver sección 7.

aproximación clínica relevante. Así mismo, es preciso decir que tampoco se tuvieron en cuenta en el posicionamiento consideraciones relativas a la equidad como, por ejemplo, diferencias al interior de los grupos de población de las preguntas PICO vinculadas con diferentes características socio económicas, de acceso efectivo, según régimen de afiliación, de género, entre otras, que sería importante considerar hacia futuro, más aun desde un enfoque de APS.

6.4 Referencias

1. Moreno Viscaya Mabel, Mejía Mejía Aurelio, Castro Jaramillo Héctor. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-36. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/13/manual-para-la-elaboracion-de-evaluaciones-economicas-en-salud/>
2. Faria R, Mejía Mejía A. Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-91. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/24/documentos-tecnicos-de-apoyo-a-la-construccion-del-caso-de-referencia-colombiano-para-la-evaluacion-economica-en-salud/>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Discounting. Londres: NICE; 2020.
4. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer A. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ.* 2011;20(1):2-15.
5. Claxton K, Sculpher M, Culyer A, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, et al. Discounting and cost-effectiveness in NICE - stepping back to sort out a confusion. *Health Econ.* 2006;15(1):1-4.
6. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
7. Krahn M, Gafni A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Med Care.* 1993;31(5):403-18.
8. Katz D, Welch G. Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. *PharmacoEconomics.* 1993;3(4):276-85.
9. Attema A, Brouwer W, Claxton K. Discounting in economic evaluations. *PharmacoEconomics.* 2018;36(7):745-58.
10. Smith D, Gravelle H. The practice of discounting in economic evaluations of healthcare interventions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17(2):236-43.
11. West R. Discounting the future: influence of the economic model. *J Epidemiol Community Health.* 1996;50(3):239-44.
12. Williams A, Rojanasart S, McGovern A, Kumar A. A systematic review of discounting in national health economic evaluation guidelines: healthcare value implications. *J Comp Eff Res.* febrero de 2023;12(2).
13. Hammitt J. Discounting health and cost-effectiveness analysis: a response to Nord. *Health Econ.* 2012;21(7):878-82.

14. Parkinson B, De Abreu Lourenço R. Discounting in economic evaluations in health care: a brief review. Sydney: Cancer Research Economics Support Team (CREST); 2015.
15. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-84.
16. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet]*. abril de 2005 [citado 20 de febrero de 2024];9(15). Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9150/>
17. Hawkins N, Epstein D, Drummond M, Wilby J, Kainth A, Chadwick D, et al. Assessing the Cost-Effectiveness of New Pharmaceuticals in Epilepsy in Adults: The Results of a Probabilistic Decision Model. *Med Decis Making*. septiembre de 2005;25(5):493-510.
18. O'Neill BA, Trimble MR, Bloom DS. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of alternative treatment options. *Seizure*. marzo de 1995;4(1):37-44.
19. Simoens S, De Naeyer L, Dedeken P. Cost Effectiveness of Lacosamide in the Adjunctive Treatment of Patients with Refractory Focal Epilepsy in Belgium: *CNS Drugs*. abril de 2012;26(4):337-50.
20. Ministério da Saúde. Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia / Levetiracetam as adjuvant therapy in patients with juvenile myoclonic epilepsy resistant to monotherapy [Internet]. Brasília DF, Brasil: Ministério da Saúde, CONITEC; 2017 p. 43. (Relatório de recomendacao). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-908677>
21. Blais L, Sheehy O, Saint-Hilaire JM, Bernier GP, Godfroid P, LeLorier J. Economic Evaluation of Levetiracetam as an Add-On Therapy in Patients with Refractory Epilepsy: *PharmacoEconomics*. 2005;23(5):493-503.
22. Zhang D, Li X, Ding J, Ke X, Ding W, Ren Y, et al. Value of Perampanel as Adjunctive Treatment for Partial-Onset Seizures in Epilepsy: Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Front Public Health*. 6 de julio de 2021;9:670108.
23. Suh GH, Lee SK. Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea. *Psychiatry Investig*. 2009;6(3):185.
24. Tremblay G, Howard D, Tsong W, Patel V, De Rosendo J. Cost-effectiveness of perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in epilepsy: A Spanish perspective. *Epilepsy Behav*. septiembre de 2018;86:108-15.
25. Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G. Cost-effectiveness of Add-on Therapy with Pregabalin in Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*. marzo de 2008;49(3):431-7.

26. Väättäinen S, Soini E, Peltola J, Charokopou M, Taiha M, Kälviäinen R. Economic Value of Adjunctive Brivaracetam Treatment Strategy for Focal Onset Seizures in Finland. *Adv Ther.* enero de 2020;37(1):477-500.
27. Knoester PD, Deckers CLP, Termeer EH, Boendermaker AJ, Kotsopoulos IAW, de Krom MCTFM, et al. A Cost-Effectiveness Decision Model for Antiepileptic Drug Treatment in Newly Diagnosed Epilepsy Patients. *Value Health.* mayo de 2007;10(3):173-82.
28. Mikulić I, Likić R, Janković SM. Cost-Effectiveness of Zonisamide Versus Levetiracetam in Newly Diagnosed Focal Onset Epilepsy in Serbia. *Value Health Reg Issues.* enero de 2022;27:49-57.
29. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AAD, et al. Teratogens: a public health issue – a Brazilian overview. *Genet Mol Biol.* 22 de mayo de 2017;40(2):387-97.
30. Selai C, Kaiser S, Trimble M, Price M. Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. [Internet]. ISPOR Fifth Annual European Conference; 2002. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)61359-9/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510613599%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)61359-9/pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510613599%3Fshowall%3Dtrue)
31. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9(15):1-157, iii-iv.
32. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan.* 2022;37(3):359-68.
33. Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A. The Role of Cost-Consequence Analysis in Healthcare Decision-Making: *PharmacoEconomics.* 1998;13(3):277-88.

7 Valoración del posicionamiento terapéutico

7.1.1 Sinopsis de resultados de efectividad y seguridad

En términos generales y de acuerdo con los MAR los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad mostraron que, para el grupo de pacientes adultos con epilepsia indeterminada tratados en primera línea, la evidencia actualmente disponible sugiere que el ácido valproico tiende a ser la opción más efectiva, frente a otras tecnologías como lamotrigina y levetiracetam. Esta tendencia se observa consistentemente a los seis, doce y veinticuatro meses de tratamiento en el desenlace tasa de pacientes libre de crisis, aunque la certeza de la evidencia es baja, lo que implica que estos resultados deben interpretarse con precaución.

Lamotrigina mostró resultados como tercera en efectividad y segunda en seguridad, mientras que levetiracetam es cuarto en efectividad y tercero en seguridad. Topiramato se destaca como segundo en efectividad y cuarto en seguridad. Fenobarbital y primidona no tienen estudios identificados para efectividad, y se posicionan como quinto y sin datos en seguridad, respectivamente.

Por otra parte, en el manejo de pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea, el ácido valproico nuevamente se posiciona como una opción preferida, mostrando una tendencia hacia una mayor efectividad en mantener a los pacientes libres de crisis en comparación con lamotrigina y levetiracetam. La certeza de la evidencia es baja, indicando cierta inconsistencia y variabilidad en los resultados de los estudios incluidos.

Lamotrigina se ubicó en tercer lugar en efectividad y segundo en seguridad, mientras que levetiracetam ocupa el segundo lugar en efectividad y el tercero en seguridad. Topiramato se posiciona en cuarto lugar en seguridad. Para etosuximida y primidona no se identificaron estudios específicos para esta población, mientras que fenobarbital se clasificó en quinto lugar en seguridad y no se identificaron datos de efectividad disponibles.

Para la epilepsia focal en primera línea de manejo, lacosamida se destaca como el tratamiento más efectivo en comparación con otras tecnologías como lamotrigina, oxcarbazepina, ácido valproico, carbamazepina y levetiracetam. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las comparaciones, la lacosamida mostró una tendencia favorable en el control de crisis a un año. La consistencia global de los resultados fue buena, con una evidencia de calidad moderada a baja debido a preocupaciones sobre el riesgo de sesgo.

Lamotrigina es la segunda en efectividad y tercera en seguridad. oxcarbazepina y ácido valproico - valproato ocupan los primeros lugares en seguridad, con el ácido valproico siendo el primero, pero cuarto en efectividad. Fenitoína es octava en efectividad, pero segunda en seguridad. Carbamazepina se clasifica en quinto lugar tanto en efectividad como en seguridad, mientras que levetiracetam y topiramato ocupan lugares bajos en ambas categorías.

En el contexto de tratamiento adyuvante para la epilepsia generalizada, los datos son limitados y no permiten conclusiones definitivas sobre la efectividad comparativa de las tecnologías disponibles. Un único estudio comparó lamotrigina con placebo, y aunque mostró alguna tendencia favorable para lamotrigina, la certeza de la evidencia es muy baja para establecer recomendaciones claras.

En el manejo adyuvante de la epilepsia focal, topiramato, levetiracetam, gabapentina y lacosamida emergen como las opciones más efectivas, con resultados favorables en comparación con brivaracetam u oxcarbazepina . A pesar de estas tendencias, la certeza de la evidencia es muy baja debido a la alta intransitividad y la heterogeneidad entre los estudios, lo que sugiere que estos resultados deben ser interpretados con precaución.

No obstante, brivaracetam es la opción más destacada en términos de seguridad, ocupando el primer lugar de esta evaluación específica. Topiramato es primero en efectividad y séptimo en seguridad. Lacosamida y levetiracetam se ubican en los primeros lugares de seguridad, siendo cuarta y segundo en seguridad, respectivamente. Fenobarbital y primidona presentan los últimos lugares en resultados de seguridad, mientras que otras tecnologías como gabapentina y oxcarbazepina muestran posiciones intermedias en esta categoría. No se identificaron estudios para ácido valproico en este escenario.

Es importante destacar que los medicamentos carbamazepina, clonazepam, lamotrigina, levetiracetam y oxcarbazepina se incluyeron en la pregunta de investigación de embarazo, aclarando que las contraindicaciones del INVIMA no estaban unificadas, ya que para un mismo principio activo se encontraron registros sanitarios con y sin contraindicación en embarazo. Por esta razón, la información de contraindicaciones en embarazo se complementó con la búsqueda de evidencia y con la experiencia de expertos clínicos.

Para mujeres en edad fértil en un escenario de monoterapia, la evidencia sugiere que lamotrigina es la opción más segura, asociándose con un menor riesgo de retardo en el desarrollo fetal y malformaciones en comparación con ácido valproico y carbamazepina. La certeza de la evidencia es muy baja, con preocupaciones significativas sobre el riesgo de sesgo y la consistencia de los estudios disponibles. Levetiracetam se posiciona como la segunda opción más segura, oxcarbazepina y carbamazepina también muestran buenos resultados en seguridad, ubicándose en el tercer y cuarto lugar respectivamente. En contraste, ácido valproico se sitúa en el último lugar en términos de seguridad, siendo el menos seguro entre las opciones evaluadas. Fenobarbital y primidona presentan resultados intermedios en seguridad, ocupando el séptimo y sexto lugar respectivamente.

Para pacientes adultas con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes) y que reciben tratamiento como primera adición o coadyuvante, las indicaciones autorizadas por INVIMA para brivaracetam, clonazepam, gabapentina y pregabalina no establecen su uso como monoterapia, sino como terapias concomitantes, complementarias o coadyuvantes. No se identificaron estudios que permitieran evaluar la efectividad o seguridad de estas tecnologías en este contexto.

7.1.2 Sinopsis de resultados de la evaluación económica

El estudio concluyó que, en el escenario base, el ácido valproico fue la mejor opción en monoterapia para los grupos 1, 2 y 3 debido a su mayor Beneficio Neto Monetario (BMN). En el grupo 5, brivaracetam se destacó como la mejor alternativa para la primera adición. Para el grupo 4, la adición con fenitoína ocupó la primera posición, aunque los expertos decidieron retirar esta opción. En el grupo 6, levetiracetam fue el medicamento mejor posicionado. Estos hallazgos se mantuvieron consistentes a pesar de las variaciones en los parámetros clave en los análisis de sensibilidad.

En los Análisis de Sensibilidad Determinísticos (ASD), para los grupos 1, 2 y 3, el factor que más influyó en el BMN fue la probabilidad de mantenerse en el estado de No falla con los medicamentos evaluados. En el grupo 5, la variable de mayor impacto fue la tasa de descuento. En los Análisis de Sensibilidad Probabilísticos (ASP), las curvas de aceptabilidad y las simulaciones de Monte Carlo indicaron una alta heterogeneidad en los costos y beneficios esperados, especialmente en el grupo 5, aunque los resultados del caso base se mantienen. Finalmente, respecto a la disposición a pagar, un aumento en el umbral afecta la probabilidad de que cada terapia sea costo-efectiva, aunque la tendencia en la probabilidad de ser costo-efectiva no cambia para los grupos 1, 2 y 5, mientras que en el grupo 3 se invierte esta tendencia.

7.1.3 Resumen general de resultados

A continuación, se presentan las tablas 7-1 a la 7-6, que resumen los resultados generales de la evaluación de efectividad y seguridad, la evaluación económica y el costo del tratamiento para cada una de las preguntas o poblaciones. Las tecnologías están ordenadas de mayor a menor según los resultados de cada componente.

Tabla 7-1. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 1. En pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado efectividad	Resultado seguridad	Resultado evaluación económica	Resultado costo del tratamiento
Acido Valproico - Valproato	Primero	Primero	Primero	Tercero
Fenobarbital	NEI*	Quinto	NEI*	Primero
Lamotrigina	Tercero	Segundo	Cuarto	Segundo
Levetiracetam	Cuarto	Tercero	Segundo	Cuarto
Primidona	NEI*	NEI*	NEI*	Sexto
Topiramato	Segundo	Cuarto	Tercero	Quinto

*No estudios identificados para la población especificada

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-2. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 2. En pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado efectividad	Resultado seguridad	Resultado evaluación económica	Resultado costo del tratamiento
Acido Valproico - Valproato	Primero	Primero	Primero	Tercero
Etosuximida	NEI*	NEI*	NEI*	Séptimo
Fenobarbital	NEI*	Quinto	NEI*	Primero
Lamotrigina	Tercero	Segundo	Tercero	Segundo
Levetiracetam	Segundo	Tercero	Segundo	Cuarto
Primidona	NEI*	NEI*	NEI*	Sexto
Topiramato	NEI*	Cuarto	NEI*	Quinto

*No estudios identificados para la población especificada

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-3. Resultados de efectividad, seguridad y evaluación económica de la pregunta 3. En Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado efectividad	Resultado seguridad	Resultado evaluación económica
Acido Valproico - Valproato	Cuarto	Primero	Primero
Carbamazepina	Quinto	Séptimo	Segundo
Fenitoína	Octavo	Segundo	Cuarto
Lacosamida	Primero	Sexto	Séptimo
Lamotrigina	Segundo	Tercero	Quinto
Levetiracetam	Sexto	Cuarto	Tercero
Oxcarbazepina	Tercero	Quinto	Octavo
Topiramato	Séptimo	Octavo	Sexto

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-4. Resultados de seguridad y costos de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado seguridad	Resultado costo del tratamiento
Acido Valproico - Valproato	NEI*	Segundo
Clobazam	NEI*	Quinto
Clonazepam	NEI*	Tercero
Etosuximida	NEI*	Undécimo
Fenitoína	Tercero	Primero
Fenobarbital	Sexto	Cuarto
Lacosamida	Quinto	Octavo
Lamotrigina	Segundo	Sexto
Levetiracetam	Primero	Séptimo
Primidona	Séptimo	Décimo
Topiramato	Cuarto	Noveno

*No estudios identificados para la población especificada

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-5. Resultados de efectividad, seguridad, evaluación económica y costos de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado Efectividad	Resultado Seguridad	Resultado evaluación económica	Resultado costo del tratamiento
Acido Valproico - Valproato	NEI*	NEI*	NEI*	Noveno
Brivaracetam	Séptimo	Primero	Primero	Decimoquinto
Carbamazepina	NEI*	Décimo	NEI*	Tercero
Clobazam	NEI*	NEI*	NEI*	Séptimo
Clonazepam	NEI*	NEI*	NEI*	Primero
Fenitoína	NEI*	Sexto	NEI*	Quinto
Fenobarbital	NEI*	Undécimo	NEI*	Cuarto
Gabapentina	Tercero	Cuarto	Quinto	Sexto
Lacosamida	Cuarto	Noveno	Segundo	Decimocuarto
Lamotrigina	Sexto	Tercero	Séptimo	Segundo
Levetiracetam	Segundo	Segundo	Cuarto	Undécimo
Oxcarbazepina	Octavo	Octavo	Octavo	Décimo
Pregabalina	Quinto	Quinto	Sexto	Octavo
Primidona	NEI*	Duodécimo	NEI*	Decimotercero
Topiramato	Primero	Séptimo	Tercero	Duodécimo

*No estudios identificados para la población especificada

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-6. Resultados de evaluación de seguridad y costo-consecuencia de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Tecnología	Resultado seguridad	Resultado costo-consecuencia
Fenobarbital	Séptimo	Cuarto
Primidona	Sexto	Séptimo
Acido Valproico	Octavo	Quinto
Lamotrigina	Primero	Segundo
Levetiracetam	Segundo	Primero
Oxcarbazepina	Tercero	Sexto
Etosuximida	Quinto	Octavo
Carbamazepina	Cuarto	Tercero

*El perfil de efectividad coincide con las preguntas 1,2 y 3

Fuente de elaboración propia

7.2 Metodología

7.2.1 Desarrollo del panel

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos en neurología y epileptología los días 6, 11 y 19 de junio del 2024 a través de la plataforma Microsoft Teams. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión y se aclararon dudas con respecto a estos datos (**Anexos Q y R**).

7.2.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por seis expertos temáticos (tres especialistas en Neurología y tres especialistas en Epileptología), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (cinco epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (dos economistas). En el documento adjunto (**Anexo B**) se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

7.2.2 Conducción del panel de posicionamiento terapéutico

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Descripción del posicionamiento.
2. Grupos propuestos para el ordenamiento.
3. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
4. Costos de tratamientos farmacológicos
5. Resultados de la evidencia económica.
6. Resumen consolidado de resultados.
7. Explicación de la metodología de la votación.
8. Votación posicionamiento terapéutico
9. Revisión de los resultados de la votación.
10. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 3 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (numerales 4 y 5).

7.2.3 Votación

Para realizar este ejercicio, los expertos recibieron un enlace a un formulario en Qualtrics, en el que se asignó la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 7-1 se presenta el formulario enviado a los expertos por cada población objetivo.

Figura 7-1 Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico para cada grupo poblacional



Pregunta 1. Paciente adulto con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo.

Por favor realice el ordenamiento de los siguientes medicamentos de 1 a 6, donde 1 es la primera opción y 6 es la última opción.

- Acido Valproico
- Fenobarbital
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Primidona
- Topiramato



Pregunta 2. Paciente adulto con epilepsia generalizada en primera línea de manejo.

Por favor realice el ordenamiento de los siguientes medicamentos de 1 a 7, donde 1 es la primera opción y 7 es la última opción.

- Acido Valproico - Valproato
- Fenobarbital
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Primidona
- Topiramato
- Etosuximida



Pregunta 3. Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo.

Por favor realice el ordenamiento de los siguientes medicamentos de 1 a 8, donde 1 es la primera opción y 8 es la última opción.

- Acido Valproico
- Carbamazepina
- Fenitoina
- Lacosamida
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Oxcarbazepina
- Topiramato



Pregunta 4. Paciente adulto con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante.

Si el paciente está recibiendo **ACIDO VALPROICO**, ¿cuál es el tratamiento de adición o coadyuvancia?

Por favor realice el ordenamiento de 1 a 10, donde 1 es la mejor opción y 10 es la última opción.

- Clonazepam
- Clonazepam
- Fenitoina
- Fenobarbital
- Etosuximida
- Lacosamida
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Primidona
- Topiramato



Pregunta 5. Paciente adulto con epilepsia focal, adición o coadyuvante.

Si el paciente está recibiendo **ACIDO VALPROICO**, ¿cuál es el tratamiento de adición o coadyuvancia?

Por favor realice el ordenamiento de 1 a 14, donde 1 es la mejor opción y 14 es la última opción.

- Brivaracetam
- Carbamazepina
- Clonazepam
- Clonazepam
- Fenitoina
- Fenobarbital
- Gabapentina
- Lacosamida
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Oxcarbazepina
- Pregabalina
- Primidona
- Topiramato



Pregunta 6. Paciente adulta con epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando una gestación o gestantes).

6.1 Mujer gestante con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo.

Por favor realice el ordenamiento de los siguientes medicamentos de 1 a 6, donde 1 es la primera opción y 6 es la última opción.

- Fenobarbital
- Primidona
- Acido Valproico
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Brivaracetam



La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (1). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (2), Saari (3), Dummett (4), García y Martínez (5,6), entre otros.

7.3 Resultados

7.3.1 Resultados por experto

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación según cada experto se presentan a continuación:

Tabla 7-7. Resultados de la votación por experto de la pregunta 1. En pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Experto	Acido Valproico	Fenobarbital	Lamotrigina	Levetiracetam	Primidona	Topiramato
Experto 1	1	4	3	2	6	5
Experto 2	3	5	2	1	6	4
Experto 3	2	5	3	1	6	4
Experto 4	2	4	3	1	6	5
Experto 5	1	5	3	2	6	4
Experto 6	1	5	3	2	6	4

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-8. Resultados de la votación por experto de la pregunta 2. En pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Experto	Acido Valproico	Fenobarbital	Lamotrigina	Levetiracetam	Topiramato	Etosuximida
Experto 1	2	5	3	1	4	6
Experto 2	1	5	3	2	4	6
Experto 3	1	4	3	2	5	6
Experto 4	1	4	2	3	5	6
Experto 5	1	5	3	2	4	6
Experto 6	1	6	3	2	4	5

Nota: Se recomendó por parte del grupo de expertos la exclusión de la primidona. La decisión se fundamenta en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R)

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-9. Resultados de la votación por experto de la pregunta 3. En Pacientes adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

Experto	Acido Valproico	Carbamazepina	Fenitoína	Lacosamida	Lamotrigina	Levetiracetam	Oxcarbazepina	Topiramato
Experto 1	5	6	7	4	1	3	2	8
Experto 2	5	1	2	7	8	3	4	6
Experto 3	8	1	7	4	3	5	2	6
Experto 4	8	4	6	1	3	2	5	7
Experto 5	7	5	3	2	4	6	1	8
Experto 6	7	1	6	4	5	3	2	8

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-10. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo ACIDO VALPROICO

Experto	Clobazam	Clonazepam	Fenobarbital	Etosuximida	Lacosamida	Lamotrigina	Levetiracetam	Topiramato
Experto 1	2	3	4	5	6	7	1	8
Experto 2	3	5	7	8	4	2	1	6
Experto 3	4	5	6	8	3	1	2	7
Experto 4	3	5	8	6	7	2	1	4
Experto 5	3	4	7	6	8	1	2	5
Experto 6	2	7	6	8	5	4	1	3

Nota: Debido a la ausencia de resultados que respalden su efectividad, seguridad y evaluación económica, el consenso de expertos clínicos decidió no incluir la primidona y la fenitoína en la votación del posicionamiento terapéutico actual (Ver anexo R).

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Acido valproico, levetiracetam y lamotrigina) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.8.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-11. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LEVETIRACETAM

Experto	Acido Valproico	Clobazam	Clonazepam	Fenobarbita	Etosuximid	Lacosamida	Lamotrigina	Topiramato
Experto 1	2	1	3	4	5	6	7	8
Experto 2	1	4	5	6	8	3	2	7
Experto 3	2	4	7	5	8	3	1	6
Experto 4	1	3	4	8	6	7	2	5
Experto 5	1	3	5	7	6	8	2	4
Experto 6	1	3	6	7	8	5	2	4

Nota: Se solicitó la exclusión de la primidona. La decisión se fundamentó en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R)

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Acido valproico, levetiracetam y lamotrigina) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.8.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-12. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LAMOTRIGINA

Experto	Acido Valproico	Clobazam	Clonazepam	Etosuximida	Fenobarbital	Levetiracetam
Experto 1	2	3	4	5	1	6
Experto 2	2	3	4	6	5	1
Experto 3	2	3	5	6	4	1
Experto 4	1	3	4	5	6	2
Experto 5	1	3	4	5	6	2
Experto 6	3	2	5	6	4	1

Nota: Se solicitó la exclusión de la primidona. La decisión se fundamentó en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R).

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Acido valproico, levetiracetam y lamotrigina) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.8.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-13. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo OXCARBAZEPINA

Experto	Acido Valproico	Brivaracetam	Clobazam	Clonazepam	Fenobarbital	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Topiramato
Experto 1	7	4	5	2	1	6	3	8	9
Experto 2	2	3	4	5	6	8	1	7	9
Experto 3	6	2	3	5	9	7	1	8	4
Experto 4	5	2	4	6	7	8	1	9	3
Experto 5	3	2	5	9	6	7	1	8	4
Experto 6	6	2	4	5	7	9	1	8	3

Nota: Se solicitó la exclusión de la primidona. La decisión se fundamentó en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R)

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia focal, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Oxcarbazepina, carbamazepina y lacosamida) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.9.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-14. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo CARBAMAZEPINA

Experto	Acido Valproico	Brivaracetam	Clobazam	Clonazepam	Fenobarbital	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Topiramato
Experto 1	7	4	2	6	1	8	3	9	5
Experto 2	2	3	4	5	6	9	1	8	7
Experto 3	6	2	3	5	9	7	1	8	4
Experto 4	5	2	4	6	9	7	1	8	3
Experto 5	3	2	5	9	6	7	1	8	4
Experto 6	4	2	5	7	6	9	1	8	3

Nota: Se solicitó la exclusión de la primidona. La decisión se fundamentó en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R)

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia focal, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Oxcarbazepina, carbamazepina y lacosamida) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.9.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-15. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia focal, adición o coadyuvante. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? Si el paciente está recibiendo LACOSAMIDA

Experto	Acido Valproico	Brivaracetam	Clobazam	Fenobarbital	Gabapentina	Levetiracetam	Pregabalina	Lacosamida	Topiramato
Experto 1	6	4	2	1	7	5	8	3	6
Experto 2	2	3	4	5	7	1	8	6	2
Experto 3	7	2	3	8	5	1	6	4	7
Experto 4	3	2	4	6	7	1	8	5	3
Experto 5	3	2	5	6	7	1	8	4	3
Experto 6	4	3	5	6	7	1	8	2	4

Nota: Se solicitó la exclusión de la primidona. La decisión se fundamentó en la ausencia de evidencia que respalde su seguridad y eficacia. Adicionalmente, los expertos señalaron que la primidona no se emplea en la práctica clínica actual y su disponibilidad es limitada, lo cual justifica su exclusión del PT. (Ver anexo R)

Según la recomendación de los expertos, para los pacientes diagnosticados con epilepsia focal, la votación del manejo farmacológico adyuvante fue jerarquizado exclusivamente en función de los fármacos de monoterapia que ocuparon las tres primeras posiciones (Oxcarbazepina, carbamazepina y lacosamida) derivadas de las votaciones presentadas en la tabla 7.9.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-16. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Indeterminada en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

EPILEPSIA INDETERMINADA		
Experto	Lamotrigina	Levetiracetam
Experto 1	2	1
Experto 2	2	1
Experto 3	2	1
Experto 4	1	2
Experto 5	1	2
Experto 6	2	1

Nota: Los expertos en acuerdo general solicitaron retirar los fármacos ácido valproico, fenobarbital, primidona y etosuximida. En razón a que presentar un perfil de seguridad desfavorable en mujeres embarazadas, con una tasa alta de malformaciones congénitas mayores. En este contexto, los expertos enfatizaron que un posicionamiento terapéutico orientado a epilepsia en gestantes debe incluir únicamente los medicamentos que han demostrado tener un impacto mínimo o nulo en el feto. Señalaron que al existir alternativas seguras y efectivas no sería idóneo considerar moléculas donde los riesgos asociados a estos medicamentos superan los beneficios. Además, Según los expertos, la inclusión de estos fármacos en este tipo de documentos técnicos enviaría un mensaje incorrecto a los profesionales objeto de la actual orientación.

Tabla 7-17. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Generalizada en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

EPILEPSIA GENERALIZADA		
Experto	Lamotrigina	Levetiracetam
Experto 1	2	1
Experto 2	2	1
Experto 3	2	1
Experto 4	2	1
Experto 5	1	2
Experto 6	1	2

Nota: Los expertos en acuerdo general solicitaron retirar los fármacos ácido valproico, fenobarbital, primidona y etosuximida. En razón a que presentan un perfil de seguridad desfavorable en mujeres embarazadas, con una tasa alta de malformaciones congénitas mayores. En este contexto, los expertos enfatizaron que un posicionamiento terapéutico orientado a epilepsia en gestantes debe incluir únicamente los medicamentos que han demostrado tener un impacto mínimo o nulo en el feto. Señalaron que al existir alternativas seguras y efectivas no sería idóneo considerar moléculas donde los riesgos asociados a estos medicamentos superan los beneficios. Además, Según los expertos, la inclusión de estos fármacos en este tipo de documentos técnicos enviaría un mensaje incorrecto a los profesionales objeto de la actual orientación.

Fuente de elaboración propia

Tabla 7-18. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia Focal en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

EPILEPSIA FOCAL				
Experto	Carbamazepina	Lamotrigina	Levetiracetam	Oxcarbazepina
Experto 1	4	2	3	1
Experto 2	3	1	2	4
Experto 3	4	2	1	3
Experto 4	4	1	3	2
Experto 5	4	2	1	3
Experto 6	4	2	1	3

Nota: Los expertos en acuerdo general solicitaron retirar los fármacos ácido valproico, fenobarbital, primidona y etosuximida. En razón a que presentan un perfil de seguridad desfavorable en mujeres embarazadas, con una tasa alta de malformaciones congénitas mayores. En este contexto, los expertos enfatizaron que un posicionamiento terapéutico orientado a epilepsia en gestantes debe incluir únicamente los medicamentos que han demostrado tener un impacto mínimo o nulo en el feto. Señalaron que al existir alternativas seguras y efectivas no sería idóneo considerar moléculas donde los riesgos asociados a estos medicamentos superan los beneficios. Además, Según los expertos, la inclusión de estos fármacos en este tipo de documentos técnicos enviaría un mensaje incorrecto a los profesionales objeto de la actual orientación.

Fuente: elaboración propia

7.3.2 Resultados generales de la votación informada por expertos

Los resultados generales derivados de la regla de Borda correspondientes al ejercicio de votación del posicionamiento terapéutico para cada una de las poblaciones evaluadas se presentan a continuación:

Tabla 7-19. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes adultos con diagnóstico de Epilepsia indeterminada.

Pregunta 1. En pacientes adultos con epilepsia indeterminada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición
Levetiracetam	9	Pos.1
Acido Valproico	10	Pos.2
Lamotrigina	17	Pos.3
Topiramato	26	Pos.4
Fenobarbital	28	Pos.5

Fuente: elaboración propia

Tabla 7-20. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de Epilepsia Generalizada primera línea de manejo.

Pregunta 2. En pacientes adultos con epilepsia generalizada, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición
Acido Valproico - Valproato	7	Pos.1
Levetiracetam	12	Pos.2
Lamotrigina	17	Pos.3
Topiramato	26	Pos.4
Fenobarbital	29	Pos.5
Etosuximida	35	Pos.6
Primidona	No se votó	No se votó

Fuente: elaboración propia

Tabla 7-21. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de Epilepsia Focal primera línea de manejo.

Pregunta 3. En Paciente adultos con epilepsia focal, primera línea de manejo. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición
Oxcarbazepina	16	Pos.1
Carbamazepina	18	Pos.2
Lacosamida*	22	Pos.3
Levetiracetam*	22	Pos.4
Lamotrigina	24	Pos.5
Fenitoína	31	Pos.6
Acido Valproico	40	Pos.7
Topiramato	43	Pos.8

Fuente: elaboración propia. *Se utilizó el criterio de costo para el desempate.

Tabla 7-22. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada, adición o coadyuvante

Pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada Si el paciente está recibiendo ACIDO VALPROICO. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada Si el paciente está recibiendo LEVETIRACETAM. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 4. En Pacientes adultos con epilepsia generalizada Si el paciente está recibiendo LAMOTRIGINA. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Levetiracetam	10	Pos.1	Acido Valproico - Valproato	9	Pos.1	Acido Valproico - Valproato	12	Pos.1
Lamotrigina	18	Pos.2	Lamotrigina	19	Pos.2	Levetiracetam	15	Pos.2
Clobazam	21	Pos.3	Clobazam	22	Pos.3	Clobazam	20	Pos.3
Clonazepam	35	Pos.4	Lacosamida	34	Pos.4	Clonazepam	30	Pos.4
Lacosamida	36	Pos.5	Clonazepam	36	Pos.5	Fenobarbital	31	Pos.5
Topiramato	38	Pos.6	Topiramato	39	Pos.6	Etosuximida	39	Pos.6
Fenobarbital	45	Pos.7	Fenobarbital	44	Pos.7			
Etosuximida	49	Pos.8	Etosuximida	49	Pos.8			

Fuente: elaboración propia

Tabla 7-23. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia Focal, adición o coadyuvante

Pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia Focal Si el paciente está recibiendo OXCARBAZEPINA. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia Focal Si el paciente está recibiendo CARBAMAZEPINA. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 5. En Pacientes adultos con epilepsia Focal Si el paciente está recibiendo LACOSAMIDA. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Levetiracetam	9	Pos.1	Levetiracetam	9	Pos.1	Levetiracetam	11	Pos.1
Brivaracetam	17	Pos.2	Brivaracetam	19	Pos.2	Brivaracetam	20	Pos.2
Clobazam	28	Pos.3	Clobazam	25	Pos.3	Clobazam	26	Pos.3
Acido Valproico - Valproato	33	Pos.4	Acido Valproico - Valproato	30	Pos.4	Acido Valproico - Valproato	27	Pos.4
Clonazepam	37	Pos.5	Topiramato	31	Pos.5	Topiramato	29	Pos.5
Topiramato	38	Pos.6	Fenobarbital*	44	Pos.6	Fenobarbital	38	Pos.6
Fenobarbital	43	Pos.7	Clonazepam*	44	Pos.7	Gabapentina	47	Pos.7
Gabapentina	53	Pos.8	Gabapentina	55	Pos.8	Pregabalina	54	Pos.8
Pregabalina	57	Pos.9	Pregabalina	58	Pos.9			

Fuente: elaboración propia. **Se utilizó el criterio de costo para el desempate.

Tabla 7-24. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de epilepsia en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes)

Pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia INDETERMINADA en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia GENERALIZADA en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 6. En Pacientes adultas con epilepsia FOCAL en edad fértil (ya sea que estén planeando un embarazo o gestantes). ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Levetiracetam	8	Pos.1	Levetiracetam	8	Pos.1	Lamotrigina	10	1
Lamotrigina	10	Pos.2	Lamotrigina	10	Pos.2	Levetiracetam	11	2
						Oxcarbazepina	16	Pos.3
						Carbamazepina	23	Pos.4

Fuente: elaboración propia

7.4 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Los resultados generales obtenidos a través de la aplicación de la regla de Borda en el ejercicio de votación para determinar el posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la Epilepsia, con enfoque en APS han sido recopilados en las **Tablas 7.13 a 7.24**. A continuación, se presentan las principales recomendaciones derivadas de la votación informada por expertos para cada una de las poblaciones evaluadas, destacando las tecnologías que ocupan las posiciones más relevantes.

- En el caso de pacientes adultos con Epilepsia indeterminada, el ejercicio reveló que, para la primera línea de manejo farmacológico se recomienda, el levetiracetam dado que ocupa la primera posición, seguido por el ácido valproico, lamotrigina, topiramato y fenobarbital en las posiciones dos, tres, cuatro y cinco respectivamente.
- En el análisis del posicionamiento terapéutico para pacientes con diagnóstico de epilepsia generalizada en la primera línea de manejo se recomienda, el ácido valproico ya que se ubica en la primera posición, seguido por levetiracetam, lamotrigina, topiramato y fenobarbital.
- Para los pacientes diagnosticados con epilepsia generalizada el manejo farmacológico de adición o coadyuvante fue votado en función de los fármacos iniciales de manejo que ocuparon las tres primeras posiciones; en consecuencia, la recomendación para los pacientes que reciben en primera línea ácido valproico, el manejo coadyuvante es en orden: levetiracetam, lamotrigina, clobazam, clonazepam, lacosamida, topiramato, fenobarbital y etosuximida. Para los pacientes que tienen manejo inicial con levetiracetam el manejo coadyuvante recomendado es en orden: ácido valproico – valproato, lamotrigina, clobazam, lacosamida, clonazepam, topiramato, fenobarbital y etosuximida. Finalmente, para los pacientes que reciben como primera línea de manejo lamotrigina la recomendación en el manejo coadyuvante es en orden: ácido valproico – valproato, levetiracetam, clobazam, clonazepam, fenobarbital y etosuximida.
- En el contexto de la Epilepsia Focal en pacientes adultos, en la primera línea de manejo, se recomienda la oxcarbazepina la cual se posicionó como la tecnología elegida, seguida en orden jerárquico por carbamazepina, lacosamida, levetiracetam, lamotrigina, fenitoína, ácido valproico y topiramato.
- Para los pacientes diagnosticados con Epilepsia Focal el manejo farmacológico de adición o coadyuvante fue votado en función de los fármacos iniciales de manejo que ocuparon las tres primeras posiciones; por lo que para los pacientes cuya primera línea de manejo fue oxcarbazepina, se sugiere que el manejo coadyuvante sea en orden: levetiracetam, brivaracetam, clobazam, ácido valproico, clonazepam,

topiramato, fenobarbital, gabapentina y pregabalina. Cuando el fármaco inicial sea carbamazepina se sugiere como manejo coadyuvante en orden: levetiracetam, brivaracetam, clobazam, ácido valproico, topiramato, fenobarbital, clonazepam, gabapentina y pregabalina. Finalmente, para los pacientes donde el manejo inicial fue lacosamida la recomendación derivada del PT para el manejo coadyuvante es en orden levetiracetam, brivaracetam, clobazam, ácido valproico – valproato, topiramato, fenobarbital, gabapentina y pregabalina.

- Para las pacientes con diagnóstico de epilepsia indeterminada y generalizada en edad fértil (ya sea que estén planeando una gestación o gestantes), se recomienda el levetiracetam dado que lidera las preferencias observadas durante la votación y la lamotrigina ocupa la segunda posición. Para las pacientes con epilepsia focal ya sea que estén planeando una gestación o gestantes la lamotrigina se ubica en la primera posición, seguido por levetiracetam, oxcarbazepina y carbamazepina. Los expertos en acuerdo general solicitaron retirar los fármacos ácido valproico, fenobarbital, primidona y etosuximida, en razón a que presentan un perfil de seguridad desfavorable en mujeres embarazadas, con una tasa alta de malformaciones congénitas mayores. En este contexto, los expertos enfatizaron que un posicionamiento terapéutico orientado a epilepsia en gestantes debe incluir únicamente los medicamentos que han demostrado tener un impacto mínimo o nulo en el feto. Señalaron que al existir alternativas seguras y efectivas no sería idóneo considerar moléculas donde los riesgos asociados a estos medicamentos superan los beneficios. Además, Según los expertos, la inclusión de estos fármacos en este tipo de documentos técnicos enviaría un mensaje incorrecto a los profesionales objeto de la actual orientación.

7.5 Limitaciones

Durante la ejecución de este proyecto, se identificaron ciertas limitaciones. Una de ellas fue la variabilidad en las definiciones de la condición de interés, debido a las modificaciones en la clasificación de la epilepsia a lo largo del tiempo. Esto contribuyó a una alta heterogeneidad y baja transitividad en las poblaciones estudiadas. Esta variabilidad en las características y resultados de los estudios complica la comparación directa y la generalización de los hallazgos. La heterogeneidad refleja diferencias significativas en los contextos y condiciones bajo las cuales se llevaron a cabo los estudios, mientras que la baja transitividad indica que los resultados no son fácilmente aplicables de una población a otra, limitando así la capacidad de extrapolar conclusiones universales.

Además, hubo pocos estudios que incluyeran comparaciones directas para las condiciones de interés, especialmente para la epilepsia indeterminada y generalizada, tanto en el tratamiento de primera línea como en las terapias aditivas. En el caso de las gestantes, la evidencia disponible no permitió diferenciar las intervenciones según el tipo de epilepsia, y

no se encontró información sobre las combinaciones de tratamientos coexistentes. Los resultados de efectividad se centraron en el desenlace de teratogenicidad.

Aunque las preguntas PICO se orientaron para permitir distinguir las poblaciones según el tipo de crisis epilépticas, de tal forma que su aplicación en la práctica diaria permita una fácil diferenciación de los pacientes. La evidencia encontrada, sin embargo, incluye pacientes con diversos tipos de epilepsia, reduciendo la generalizabilidad de los hallazgos según nuestra clasificación. Esto fue considerado al momento de realizar la calificación de la certeza de la evidencia.

Por otra parte, la información de seguridad se agrupó para los grandes tipos de epilepsia, es decir, epilepsia indeterminada, generalizada y focal. Esto permite ampliar el número total de eventos y mejorar la precisión de los resultados. Por supuesto, el efecto que tiene esta agrupación en la heterogeneidad de la información y la evidencia directa fue también tenido en cuenta en la calificación de la certeza.

Finalmente, para el caso de las preguntas PICO relacionadas con la adición de un medicamento antiepiléptico a otro previamente administrado se debe tener en cuenta una consideración adicional. La evidencia encontrada no permite discriminar el tamaño del efecto de un medicamento que se utilice como segunda línea, a partir de las diferentes opciones que se intentaron como primera línea. Sin embargo, para el momento del posicionamiento por parte del grupo desarrollador sí se consideró la adición de un nuevo medicamento para cada una de las posibles primeras alternativas que pueden estar recibiendo los pacientes con epilepsia focal o generalizada. Esto obedece a que los resultados buscan ayudar al médico a partir de escenarios factibles y reales del día a día.

En la evaluación económica las limitaciones están asociadas a dos consideraciones. Primera, la falta de disponibilidad de información sobre la efectividad en los grupos 4 y 6 llevó a considerar únicamente datos relativos a la seguridad y el posicionamiento de los fármacos en estos casos se realizó con base en costos y costo-consecuencia respectivamente. Segunda, en relación con los AVAC, no se identificaron ponderaciones de utilidad que coincidieran con precisión con los estados definidos en el modelo y la probabilidad derivada de la evidencia, por tanto, en casos específicos, se recurrió a valoraciones de estados de salud que contaban con una aproximación clínica relevante.

A pesar de estas limitaciones, el ejercicio de posicionamiento permitió incorporar también los componentes económicos y el contexto clínico para informar un resultado alineado a escenarios de mundo real.

7.6 Conclusiones

El presente posicionamiento permitió analizar las tecnologías aprobadas a la fecha, en el país, para el tratamiento de la epilepsia. El ejercicio tuvo en cuenta información de efectividad, seguridad, así como de costo-efectividad. Al final del ejercicio, el panel de expertos posicionó cerca de 15 tecnologías para cada una de las preguntas PICO que se consideraron.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de las comparaciones cabeza-cabeza fueron resultado de los metaanálisis en red contruidos por el equipo de metodólogos. Los resultados de efectividad y seguridad permiten describir las diferencias que existen a favor de algunos medicamentos, como es el caso de ácido valproico comparado con levetiracetam en pacientes adultos con epilepsia indeterminada para la reducción de crisis a 24 meses. También para el caso de oxcarbazepina, lamotrigina y ácido valproico comparados con fenitoína en pacientes adultos con epilepsia focal para la reducción de crisis a 12 meses. Los resultados de seguridad en pacientes con epilepsia indeterminada, generalizada y focal indican a su vez un mayor riesgo de suspensión con medicamentos como fenobarbital y topiramato, comparado con ácido valproico y fenitoína. Otras comparaciones para estas mismas poblaciones que incluyen carbamazepina y lacosamida no permiten demostrar la superioridad de un medicamento sobre el otro. La certeza de la evidencia para la mayoría de las comparaciones fue calificada como baja o muy baja.

Conclusiones Economía

Se realizó un estudio de evaluación económica para determinar el posicionamiento de un conjunto de anticonvulsivantes en pacientes adultos diagnosticados con epilepsia, organizados en seis grupos según los criterios PICO:

Grupo 1: Tratamiento de primera línea en monoterapia para epilepsia indeterminada.

Grupo 2: Tratamiento de primera línea en monoterapia para epilepsia generalizada.

Grupo 3: Tratamiento de primera línea en monoterapia para epilepsia focal.

Grupo 4: Tratamiento de primera adición o coadyuvancia en epilepsia generalizada.

Grupo 5: Tratamiento de primera adición o coadyuvancia en epilepsia focal.

Grupo 6: Tratamiento para mujeres en edad fértil con epilepsia, incluyendo aquellas que planean un embarazo o están embarazadas.

El análisis empleó un modelo de Márkov desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), abarcando seis estados: No falla, Falla al tratamiento,

Cambio de tratamiento por evento adverso serio (CTEAS), Cambio o adición de tratamiento (CAAT), Cambio de tratamiento (CT), y Muerte. Se utilizó un horizonte temporal de un año para los grupos 1, 2 y 3, mientras que para el grupo 5 se extendió a cinco años. En el grupo 4, la evaluación se centró en los costos, y para el grupo 6 se realizó un análisis de costo-consecuencia de las opciones disponibles.

Para evaluar los costos asociados a cada alternativa anticonvulsivante en los diferentes grupos, se identificaron, midieron y valoraron los recursos utilizados en el tratamiento en monoterapia y en la primera adición, así como los eventos de salud relacionados, específicamente los eventos adversos de hiponatremia, hemorragia gastrointestinal, toxicidad hepática, trombocitopenia, encefalopatía y malformaciones congénitas, así como los costos de monitorización. Los resultados finales se establecieron en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), reflejando la calidad de vida relacionada con la salud.

El estudio concluyó que, en el escenario base, el ácido valproico fue la mejor opción en monoterapia para los grupos 1, 2 y 3 debido a su mayor Beneficio Neto Monetario (BMN). En el grupo 5, brivaracetam se destacó como la mejor alternativa para la primera adición. Para el grupo 4, la adición con fenitoína ocupó la primera posición, aunque los expertos decidieron retirar esta opción. En el grupo 6, levetiracetam fue el medicamento mejor posicionado. Estos hallazgos se mantuvieron consistentes a pesar de las variaciones en los parámetros clave en los análisis de sensibilidad.

En los Análisis de Sensibilidad Determinísticos (ASD), para los grupos 1, 2 y 3, el factor que más influyó en el BMN fue la probabilidad de mantenerse en el estado de No falla con los medicamentos evaluados. En el grupo 5, la variable de mayor impacto fue la tasa de descuento. En los Análisis de Sensibilidad Probabilísticos (ASP), las curvas de aceptabilidad y las simulaciones de Monte Carlo indicaron una alta heterogeneidad en los costos y beneficios esperados, especialmente en el grupo 5, aunque los resultados del caso base se mantienen. Finalmente, respecto a la disposición a pagar, un aumento en el umbral afecta la probabilidad de que cada terapia sea costo-efectiva, aunque la tendencia en la probabilidad de ser costo-efectiva no cambia para los grupos 1, 2 y 5, mientras que en el grupo 3 se invierte esta tendencia.

7.7 Consideraciones adicionales

El abordaje de la epilepsia en el ámbito de la atención primaria debe guiarse por resultados de eficacia, perfil de seguridad, relación riesgo/beneficio y costos asociados a la terapia. El tratamiento farmacológico se enfoca en controlar los síntomas y reducir el riesgo de eventos adversos. Es importante destacar que este proceso de posicionamiento terapéutico ha sido adaptado a la realidad colombiana, considerando las características del sistema de salud, de los pacientes y las regulaciones del INVIMA. En consecuencia, la evaluación se limitó a

los medicamentos aprobados por el INVIMA para su uso en Colombia en la condición de salud específica hasta la fecha de ejecución del actual PT.

Es crucial interpretar los datos teniendo en cuenta este contexto, especialmente al emplear evidencia generada en otros países o en poblaciones distintas a las establecidas en el PT. Esta consideración adquiere relevancia en este ejercicio, dado que se lleva a cabo para situar los medicamentos en el escenario de la atención primaria. Además, es importante señalar que la evaluación de efectividad y seguridad en este PT no abarca todas las posibles terapias utilizadas en el manejo de la epilepsia, según lo reportado en diversas fuentes como RSL, GPC y protocolos de manejo, entre otros. Los expertos subrayaron que la evidencia publicada en la literatura biomédica de ECA y cohortes de seguimiento, no refleja completamente la respuesta en casos individuales pero es una guía adecuada.

Además, los expertos durante el panel consideraron de manera vocal y unánime que la primidona no debería considerarse en el posicionamiento de epilepsia generalizada e indeterminada. Los motivos para esta decisión es la ausencia de evidencia convincente de efectividad que permita compararla con las otras moléculas. Finalmente, consideraron que pese a tener un perfil de efectividad incierto, es un medicamento más costoso. Los expertos consideraron que la primidona se usa de manera restringida y fundamentalmente en el manejo del temblor; propusieron considerar la molécula para un proceso de obsolescencia. Los expertos consideraron que no existe situación en la que deba considerarse la primidona como primera terapia o primera terapia de adición en epilepsia en adultos.

Por otra parte, fenobarbital, primidona, ácido valproico y etosuximida en mujeres embarazadas tiene un perfil de seguridad donde los riesgos asociados a estos medicamentos superan los beneficios, por lo que no deberían ser utilizados como tratamiento de primera línea, con una tasa inaceptable de malformaciones congénitas mayores (>10%). En este sentido los expertos expresaron en acuerdo general, que un posicionamiento solo debe incluir los medicamentos que han mostrado afectar poco a nada el producto de un embarazo. Expusieron que sería un desacierto y poco ético incluir estos medicamentos para el tratamiento de epilepsia en mujeres embarazadas cuando actualmente existen fármacos que han demostrado ser seguros y efectivos. En el concepto de los expertos, incluir estos medicamentos en el posicionamiento puede enviar un mensaje que es adecuado usar estas moléculas en embarazadas, pese al riesgo aumentado de manera significativa de causar un daño irremediable al producto del embarazo.

Respecto a la fenitoína en epilepsia generalizada, los expertos consideraron que la evidencia es de estudios antiguos en los cuales no se individualizó la epilepsia generalizada. Y actualmente, se sabe que la fenitoína y todos los bloqueadores de canales rápidos de Sodio incrementan el riesgo de crisis paradójicas en pacientes con algunas epilepsias generalizadas y no debe prescribirse nunca como primera terapia de adición.



7.8 Referencias

1. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Historie de l'Academie Royale des Sciences; 1784.
2. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. Public Choice. 1981;36(1):153-8.
3. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
4. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. Soc Choice Welf. 1998;15:289-96.
5. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. Public Choice. julio de 2002;112(1/2):167-84.
6. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
7. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA. Drug Safety Update. 2021. Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review>
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Grupo de Farmacovigilancia. Información para profesionales de la salud, pacientes y cuidadores: Ácido valproico. Informes de Seguridad [Internet]. 2017. Disponible en: https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/INFORMES%20DE%20SEGURIDAD/Medicamentos/2017/_/Junio/IPSPC-Valproato-Invima.pdf
9. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. 2013. Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-valproate-anti-seizure-products-contraindicated-migraine-prevention>
10. European Medicines Agency EMA. EMA Article 31 Referral. 2018. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en.pdf-0
11. European Medicines Agency EMA. Direct Healthcare Professional Communication. 2024. Valproate containing medicines: new measures regarding the potential risk of neurodevelopmental disorders in children of fathers treated with valproate in the 3

months prior to conception. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-valproate-containing-medicines-new-measures-regarding-potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-fathers-treated-valproate-3-months-prior_en.pdf

12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA. Drug Safety Update. 2023. Valproate: re-analysis of study on risks in children of men taking valproate. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-re-analysis-of-study-on-risks-in-children-of-men-taking-valproate>
13. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA. Alerts, recalls and safety information: drugs and medical devices. 2023. National Patient Safety Alert: Valproate: organisations to prepare for new regulatory measures for oversight of prescribing to new patients and existing female patients. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/national-patient-safety-alert-valproate-organisations-to-prepare-for-new-regulatory-measures-for-oversight-of-prescribing-to-new-patients-and-existing-female-patients-natpsa-slash-2023-slash-013-slash-mhra>