



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

EFICACIA DE LEVETIRACETAM Y VALPROATO EN EPILEPSIA

GENERALIZADA INFANTIL: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICA**

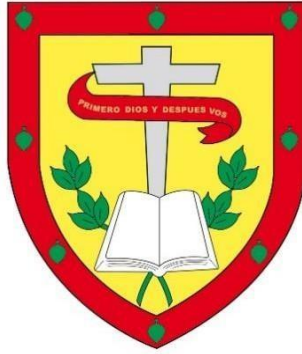
AUTOR: AMANDA MIREYA GONZAGA JAYA

DIRECTOR: MED. MARÍA JOSÉ QUEVEDO CRESPO, MGTR

AZOGUES-ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LEVETIRACETAM Y VALPROATO EN EPILEPSIA
GENERALIZADA INFANTIL: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: AMANDA MIREYA GONZAGA JAYA

DIRECTOR: MED. MARÍA JOSÉ QUEVEDO CRESPO, MGTR

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Amanda Mireya Gonzaga Jaya portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106726854**. Declaro ser el autor de la obra: “**Eficacia de levetiracetam y valproato en epilepsia generalizada infantil: revisión sistemática.**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **20 de enero de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**AMANDA MIREYA
GONZAGA JAYA**

.....
Amanda Mireya Gonzaga Jaya
C.I. 0106726854

CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS

Med. María José Quevedo Crespo

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“Eficacia de levetiracetam y valproato en epilepsia generalizada infantil: revisión sistemática.”**, realizado por: **Amanda Mireya Gonzaga Jaya** con documentos de identificación: **0106726854**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 15 de enero de 2025



Med. María José Quevedo Crespo
CI:0301204047

*"El Señor te dará sabiduría, y de su boca vendrá conocimiento e inteligencia."
Proverbios 2:6*

AGRADECIMIENTO

Al finalizar esta etapa tan significativa en mi vida, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me acompañaron, guiaron y apoyaron a lo largo de este camino en la carrera de Medicina.

A Dios,

Gracias por ser mi fuerza en los momentos de debilidad, mi guía en los momentos de incertidumbre y mi refugio en los días más difíciles. Todo lo que he logrado es gracias a tu infinita bondad y a tu luz, que ha iluminado cada paso de mi vida.

A mis padres, Ximena y Alberto,

Gracias por creer en mí desde el principio, por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo, la dedicación y el amor. Sus sacrificios y palabras de aliento han sido mi mayor fortaleza para alcanzar esta meta. Nunca tendré suficientes palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí. Este logro es tan suyo como mío.

A mi novio, Iván,

Gracias por estar a mi lado en cada momento de este viaje, por tus palabras de ánimo cuando sentía que no podía continuar y por tu amor incondicional que me dio fuerzas para seguir adelante. Tu compañía ha sido un pilar fundamental en este camino, y no puedo imaginar haberlo recorrido sin ti.

A mis amigos, Pamela, Samantha, Coral, Karen, Aisak y Paula,

Gracias por ser mi apoyo en los días difíciles, por compartir conmigo risas, aprendizajes y momentos que jamás olvidaré. Su amistad ha sido un regalo invaluable que me ha acompañado a lo largo de este proceso. Gracias por recordarme siempre que los sueños se alcanzan con perseverancia, pero también disfrutando del camino.

A mis hermanos, Verónica, Bryan y Gabriela,

Gracias por ser mi inspiración constante y mi motivo de lucha. Su amor, compañía y confianza en mí me han dado la fuerza para no rendirme. Cada logro que alcanzo es también para ustedes, porque en cada paso que doy siento su apoyo incondicional.

A mis profesores, mentores y compañeros de la carrera,

Gracias por compartir su conocimiento, experiencias y enseñanzas. Cada lección aprendida y cada desafío superado han contribuido a formar al profesional que hoy estoy en camino de ser.

Finalmente, gracias a todas las personas que, de una u otra manera, dejaron una huella en este camino. Cada palabra de aliento, cada gesto de apoyo y cada sonrisa compartida hicieron que este viaje fuera más significativo.

Llevo en mi corazón el amor y las enseñanzas de todos ustedes, y este logro se lo dedico a quienes siempre creyeron en mí.

Con profunda gratitud,
Amanda Gonzaga

DEDICATORIA

A Dios,

Por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este largo camino. Por darme la vida, la salud y la vocación para servir a los demás a través de la medicina. Gracias por iluminar mi mente en los momentos de aprendizaje, fortalecer mi espíritu en los momentos de duda y regalarme el don de la perseverancia para llegar hasta aquí. Sin tu presencia en mi vida, este logro no habría sido posible.

A mis padres, Ximena y Alberto,

Con todo mi amor y gratitud, dedico este triunfo a ustedes, quienes han sido mi mayor ejemplo de amor, esfuerzo y dedicación. Gracias por enseñarme que no hay sueños imposibles, por cada sacrificio que hicieron para que yo pudiera cumplir los míos, y por ser mi apoyo incondicional en cada paso de este camino. Sus palabras de aliento y sus abrazos me dieron fuerzas en los días más difíciles. Esta meta es tan mía como de ustedes, porque en cada logro que alcanzo está reflejado el esfuerzo y la fe que siempre depositaron en mí.

A mi novio, Iván,

Por ser mi compañero de vida, mi refugio en los momentos de incertidumbre y mi mayor motivador en esta etapa. Gracias por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba, por tu paciencia infinita y por estar a mi lado en cada paso del camino. Este logro también lleva tu nombre, porque con tu amor y apoyo he podido superar cada desafío.

A mis amigos, Pamela, Samantha, Coral, Karen, Aisak y Paula,

Por ser luz en los momentos oscuros, por compartir conmigo risas, consejos y días llenos de aprendizajes. Gracias por estar ahí cuando la carga se hacía pesada, por recordarme la importancia de disfrutar el proceso y por regalarme una amistad que siempre llevaré en mi corazón. Cada uno de ustedes ha sido parte de este viaje, y su presencia ha sido un regalo invaluable.

A mis hermanos, Verónica, Bryan y Gabriela,

Por ser mi razón de lucha, mi inspiración constante y mi alegría diaria. Gracias por sus palabras de ánimo, por creer en mí sin reservas y por recordarme siempre el verdadero significado de la familia. Este logro también es para ustedes, porque su amor y compañía me han dado fuerzas en los días más difíciles.

Esta tesis no es solo el final de un camino, sino el comienzo de un sueño más grande: servir y ayudar a los demás desde mi vocación como médico. Este logro es nuestro, porque sin el amor, el apoyo y la compañía de cada uno de ustedes, no habría sido posible llegar hasta aquí.

Con todo mi corazón,
Amanda Gonzaga

Eficacia de levetiracetam y valproato en epilepsia generalizada infantil: revisión sistemática.
Amanda Mireya Gonzaga Jaya, María José Quevedo Crespo
Universidad Católica de Cuenca, amgonzagaj54@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La epilepsia generalizada es un síndrome clínico crónico, recurrente y de origen paroxístico, con diversas causas etiológicas, llegando a afectar ambos hemisferios cerebrales enfocándose en las neuronas del centro del encéfalo, se clasifica en tres subtipos: crisis convulsivas, de ausencia y mioclónicas. Existen diversos tratamientos para las epilepsias generalizadas entre los más usados tenemos el levetiracetam y el valproato. **Objetivo:** Determinar la eficacia del levetiracetam y valproato en epilepsia generalizada infantil. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática bajo la directriz de la declaración PRISMA 2020. La presente investigación es un estudio de tipo descriptivo, fundamentado por estudios científicos que se publicaron a través de las principales bases de datos: PubMed y Taylor&francis, sobre la efectividad del levetiracetam y el valproato en pacientes con epilepsia generalizada infantil. **Resultados:** se identificaron un total de 12 documentos científicos, entre ellos, 8 se obtienen de Pubmed y 4 de Taylor&francis. Posterior a la búsqueda con la aplicación de criterios de elegibilidad y el análisis de resúmenes, resultados y conclusiones de cada artículo se observa que existen 10 de ensayos clínicos controlados aleatorizados, 1 de estudios de cohortes prospectivos y 1 de cohorte retrospectivo. **Conclusiones:** En personas con crisis tónico-clónicas generalizadas (con o sin otro tipo de crisis epilépticas), el tratamiento de primera línea con valproato sódico tiene el mejor perfil en comparación con cualquier tratamiento, pero la lamotrigina y el levetiracetam podrían ser los tratamientos alternativos de primera línea, especialmente en aquellas personas en quienes el valproato de sodio podría no ser una opción de tratamiento.

Palabras clave: eficacia, levetiracetam, epilepsia generalizada

ABSTRACT

Generalized epilepsy is a chronic, recurrent clinical syndrome of paroxysmal origin with various etiological causes, affecting both cerebral hemispheres and primarily targeting neurons in the brain's central region. It is classified into three subtypes: convulsive, absence, and myoclonic seizures. Several treatments are available for generalized epilepsy, with levetiracetam and valproate being among the most commonly used. **Objective:** To determine the efficacy of levetiracetam and valproate in pediatric generalized epilepsy. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. This descriptive study is based on scientific studies published in major databases, including PubMed and Taylor & Francis, focusing on the effectiveness of levetiracetam and valproate in pediatric patients with generalized epilepsy.

Results: Twelve scientific documents were identified, including eight from PubMed and four from Taylor & Francis. After applying eligibility criteria and analyzing each article's abstracts, results, and conclusions, ten were randomized controlled clinical trials, one was a prospective cohort study, and one was a retrospective cohort study. **Conclusions:** In individuals with generalized tonic-clonic seizures (with or without other types of epileptic seizures), first-line treatment with sodium valproate has the best profile compared to other treatments. However, lamotrigine and levetiracetam may be considered first-line alternative treatments, particularly for individuals for whom sodium valproate is not a viable treatment option.

Keywords: efficacy, levetiracetam, generalized epilepsy

ÍNDICE

RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN.....	2
HIPOTESIS	2
OBJETIVOS	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos	3
METODOLOGÍA.....	4
Proceso de selección de los estudios	4
Criterios de elegibilidad	4
Criterios de inclusión.....	4
Criterios de exclusión	4
Fuentes de información.....	4
Estrategia de búsqueda	4
Proceso de selección de los estudios	5
Proceso de extracción de los datos	5
Lista de los datos	5
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	5
Medidas del efecto.....	5
Sesgos en la publicación.....	5
Figura 2. Evaluación de Sesgos de los estudios incluidos	5
Selección de los estudios	7
Figura 1. Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020.....	7
Resultados de los estudios individuales.....	8
Tabla 1. Características de los estudios incluidos.	8
Tabla 3. . Efectividad del levetiracetam versus valproato y otros fármacos en función del control de epilepsia generalizada.	10
Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios individuales	12
Tabla 1. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios experimentales	12
FUNDAMENTACION TEÓRICA	14
Definición.....	14
Epidemiología.....	14

Etiología.....	14
Etiología estructural.....	14
Lesiones Estructurales	14
Clasificación	15
Clasificación por Tipo de Crisis	16
Clasificación Etiológica de las Epilepsias	16
Epilepsias Genéticas	17
Gráfico 1. clasificación de la afección según la ILAE.	18
Diagnostico	18
Electroencefalograma	18
Resonancia magnética	19
Tratamiento.....	19
Antecedentes del Uso del Valproato en Epilepsia Generalizada.....	19
Levetiracetam	20
Indicaciones - Eficacia.....	20
Metabolismo e interacciones	21
Dosificación.....	21
Efectos adversos	22
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	34
Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020	34
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	35

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno agrupado en diferentes síndromes de origen cerebral con un síntoma común; la recurrencia de crisis epilépticas no provocadas. El riesgo de desarrollar epilepsia en la infancia es del 4-10%, debido a su origen estructural, inmune, infeccioso, metabólico, idiopático, genético y perinatal (1,2). El diagnóstico temprano y la identificación de la causa subyacente son fundamentales, así como el inicio rápido del tratamiento adecuado, que debe ajustarse al tipo específico de epilepsia, para evitar cambios irreversibles debido a las convulsiones (1).

La epilepsia es una patología crónica, paroxística y recurrente, clasificada por la ILAE en tres categorías según el tipo de convulsiones: epilepsia generalizada, focal, combinada, con un subtipo adicional de origen a determinar. La epilepsia generalizada afecta rápidamente las estructuras subcorticales o corticales, y generalmente se presenta con actividad punta-onda generalizada o actividad paroxística generalizada en el electroencefalograma (EEG). Sin embargo, a pesar de los avances en los diagnósticos y tratamientos farmacológicos disponibles, aproximadamente un tercio de las personas con epilepsia no se pueden controlar por completo (1-3).

Los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la epilepsia incluyen fenobarbital, fenitoína, levetiracetam y valproato de sodio. El levetiracetam y el ácido valproico son dos fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la epilepsia generalizada infantil. Sin embargo, ambos presentan efectos adversos significativos, como trombocitopenia, somnolencia y otros. En virtud de ello la casuística elevada en relación a la respuesta inadecuada al tratar trastornos, lo que limita su efectividad y tolerabilidad en algunos pacientes (4-6). La elevada incidencia de respuestas inadecuadas al tratamiento en algunos pacientes ha llevado a investigación de modelos terapéuticos alternativos que han demostrado ser costo-efectivos y control de la epilepsia generalizada (4-6).

Por lo tanto, el enfoque de esta investigación es determinar la eficacia de levetiracetam y valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada infantil mediante la revisión sistemática, centrándose en la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes. Además, se pretende explorar el desarrollo de terapias dirigidas basadas en nuevas moléculas que ofrezcan opciones terapéuticas más efectivas y con menos efectos secundarios. Este análisis busca proporcionar una actualización sobre los avances en el manejo clínico de la epilepsia, a través de estudios basados en niveles de evidencia altos u grados de recomendación sólidos, con el fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados (7,8)

JUSTIFICACIÓN

Epidemiológicamente, la epilepsia tiene una distribución amplia y heterogénea que afectando a 48,86 por 100.000 personas-año en países de ingresos altos en contraste con 138,99 por 100.000 personas-año en países de ingresos bajos y medios. En los países de Latinoamérica la prevalencia de la epilepsia va de 6.0 a 32.1 por cada mil habitantes, en el Ecuador la tasa de incidencia de epilepsia en la infancia varía de aproximadamente 0,5 a 8 por 1.000 infantes al año. La trascendencia de la epilepsia como problema de salud pública reside en que el mayor riesgo de epilepsia ocurre en la población pediátrica debido a causas genéticas, metabólicas y obstétricas o a la probabilidad de sufrir accidentes como fracturas, quemaduras y ahogamientos, siendo las caídas las más peligrosas no sólo se debe a la invalidez, mortalidad e impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, junto a ello la OMS revela que los fármacos anticonvulsivos de primera línea son las benzodiazepinas y la terapias de segunda línea incluyen fenobarbital, fenitoína, levetiracetam y valproato de sodio. Específicamente en el manejo de la epilepsia generalizada se postulan al ácido valproico y al levetiracetam como paradigmas terapéuticos eficaces; no obstante, carecen de suficiente evidencia sobre el espectro de sus efectos adversos, tolerabilidad, la sinergia o monoterapia en la población pediátrica (4,9,10).

HIPOTESIS

El levetiracetam posee superior efectividad clínica en comparación con el valproato por sus nulos efectos adversos en pacientes pediátricos con epilepsia generalizada.

Ante esto surge la pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad del levetiracetam y valproato en pacientes con epilepsia generalizada infantil?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la eficacia de levetiracetam y valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada infantil mediante la revisión sistemática.

Objetivos específicos

- Analizar la calidad y sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática sobre la eficacia del levetiracetam y el valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada de la población pediátrica.
- Detallar las características de los estudios en los que se incluyeron , dosis, tiempo de seguimiento y eficacia de levetiracetam y valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada de la población pediátrica.
- Comparar la eficacia del levetiracetam en comparación con el valproato en la epilepsia generalizada en la población pediátrica.

METODOLOGÍA

Proceso de selección de los estudios

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se abarcó ciertos estudios tanto de tipo primarios como artículos de libre acceso que se tomaron como revisión, recabados de las bases de datos que fueron indexadas de Pubmed, Scopus y Google Schollar, que han sido publicados por ciertos tipos de revistas y que estén categorizados dentro del cuartiles SCImago Q1 y Q2, que habla sobre el uso del uso del levetiracetam y valproato en el manejo de convulsiones generalizadas en edades pediátricas, que se han publicado en idioma inglés o español.

Criterios de exclusión

Se apartó de esta revisión sistemática los artículos en base al levetiracetam y valproato que no sea de uso para las edades pediátricas, estudios de levetiracetam y valproato que no hablen a cerca de su uso en el tratamiento de epilepsias generalizadas, ciertos estudios que no se realizaron en edades pediátricas, y los mismos que no se han realizado en humanos; además no se anexaron resúmenes, revisiones sistemáticas anteriores, cartas al editor, metaanálisis estudios que se duplicaron, artículos o monografías que abarcan el tema de estudio.

Fuentes de información

La presente revisión sistemática se fundamenta en un estudio de tipo descriptivo mediante la búsqueda de bibliografías certificadas en bases de datos como: Scopus, PubMed, Taylor and Francis y Web of Science, Cochrane, Proquest, Uptodate. Los artículos científicos incluidos contienen estudios de ensayos clínicos y de cohorte acerca de la eficacia de levetiracetam y valproato en epilepsia generalizadas pediátricas.

Estrategia de búsqueda

Se emplearon las siguientes palabras clave o términos de búsqueda tanto en inglés como en español, DECS/MESH: epilepsy treatment, seizures and epilepsy, epilepsy in child MESH: Seizures and epilepsy in children: Initial treatment and monitoring, risk factors in epilepsy, relationship, prevalence. Además, de los conectores booleanos “AND”, “OR”, “NOT” teniendo la siguiente ecuación de búsqueda ((epilepsy) AND (levetiracetam) AND (valproato) AND (epilepsy) (relationship)).

Esta búsqueda inicial permitió la obtención de un número considerable de estudios observacionales y experimentales que tienen relación con el tema en la base de datos que se escogió, un mayor número de ellos se repetían, considerando que otros no tenían relevancia para esta investigación, por cuanto fueron descartados para la base de datos de confrontación.

Proceso de selección de los estudios

Se seleccionó los documentos científicos a partir de la aplicación de criterios de inclusión y de exclusión. Además, se analizó cada artículo con la estructura IMRD (introducción, método, resultados, discusión).

Proceso de extracción de los datos

Posterior a la selección y análisis de los estudios se procede a la extracción de los datos con la distinción de las variables conforme a los objetivos planteados.

Lista de los datos

Con el fin de organizar los resultados, en el presente trabajo de investigación se dispone a la elaboración de una lista de datos a partir de los objetivos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, la mayor parte son estudios de ensayos clínicos. Por tanto, se logra valoración de los sesgos.

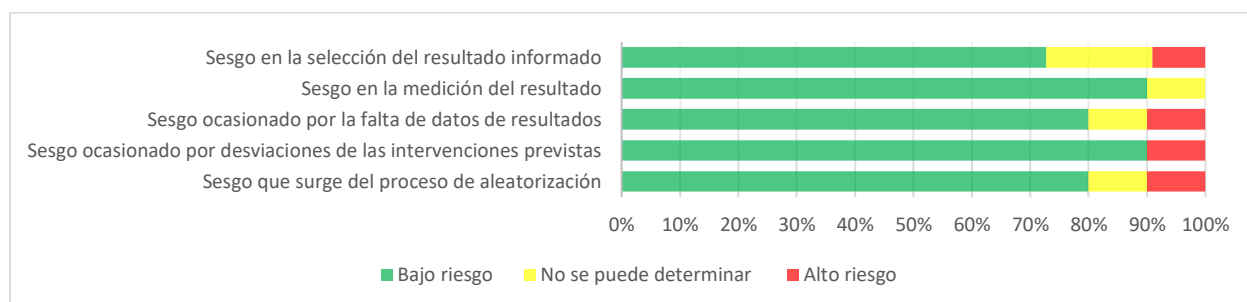
Medidas del efecto

Se realizado una lectura crítica de los intervalos de confianza, razón de momios, valor p significativo de cada resultado y entre otras medidas de asociación.

Sesgos en la publicación

Figura 2. Evaluación de Sesgos de los estudios incluidos

	Sesgo que surge del proceso de aleatorización	Sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo ocasionado por la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado informado
Bajo riesgo	80	90	80	90	80
No se puede determinar	10	0	10	10	20
Alto riesgo	10	10	10	0	10

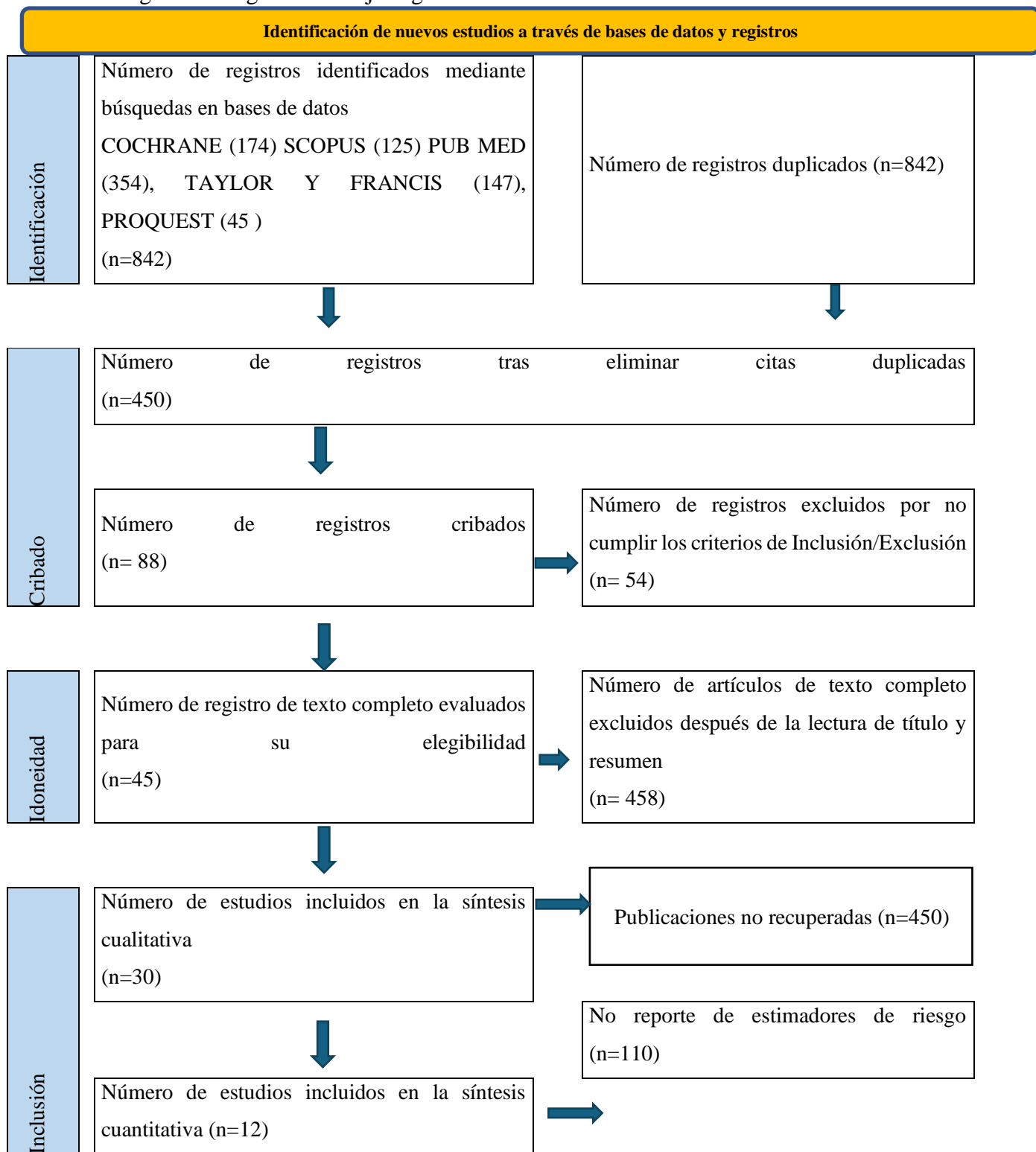


Interpretación: se demuestra que el 16 % (n= 10) de los estudios experimentales son de bajo riesgo, el 2% (n= 1) no se puede determinar y el 2 % son de alto riesgo. Mientras que, los artículos con sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas fueron 94% (n=9) de bajo riesgo y 1.5% (n= 3) no se puede determinar y el 1 % son de alto riesgo.

En cuanto a sesgo ocasionado por falta de datos de resultados, se encontró que el 16% (n= 10) son de bajo riesgo y el 4% (n= 3) no se puede determinar. En cambio, los ensayos clínicos con sesgo en la medición del resultado el 18% (n= 11) bajo riesgo, el 2% (n= 1) no se puede determinar y el 0% (n= 0) son de alto riesgo. En contraste, los estudios que han presentado sesgos en la selección del resultado informados hubieron 17% (n= 10) de bajo riesgo, 2% (n= 1) no se logra determinar y el 1% (n= 1) de alto riesgo.

Selección de los estudios

Figura 1. Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020



Resultados de los estudios individuales

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor	Año	País	Diseño de estudio	Muestra	Tipo de epilepsia	Tiempo de seguimiento	Grupo LEV	Grupo VAL
Abdelmesih SK, et al (9)	2021	Egipto	Ensayo controlado aleatorizado	60	Epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsión febril	6 meses	(n=31) Masculino 19 (61,29%) Femenino 12 (38,71%) Edad en meses 4–144	(n=29) Masculino 20 (68,97%) Femenino 9 (31,03%) Edad en meses 2–138
Marson A , et al (10)	2021	Reino Unido	Ensayo controlado aleatorizado	520	Epilepsia focal Epilepsia generalizada de origen desconocido	12 meses	260(n=255) No epilepsia (n=3) Desviación del protocolo de tratamiento (n=3) Edad: 5 a 30 años	260(n=254) No epilepsia (n=3) Desviación del protocolo de tratamiento (n=3) Edad: 5 a 30 años
Daneshyar S et al(26)	2022	Irán	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	102	Crisis generalizada Epilepsia mioclónica juvenil	12 meses	Reducción de alrededor del 87% (11,23 a 1,35)	Reducción de alrededor del 82% (11,23 a 1,35)
Mbizvo GK et al. (27)	2024	Reino Unido	Ensayo controlado aleatorizado	256	Epilepsia generalizada	12 meses	(n=123) Edad: 5 a 16 años	260(n=123) Edad: 5 a 16 años
Dzul-Toledo R et al. (16)	2023	México	Ensayo controlado aleatorizado	329	Crisis generalizadas	12 meses	Porcentaje de remisión 6 meses 12 mese Levetiracetam 66.0% 61.7% n 149 140	Porcentaje de remisión 6 meses 12 meses Valproatos 73.02% 68.3% n 169 158
Tabrizi et al.. (cita)	2019	Irán	Ensayo controlado aleatorizado	140	Crisis generalizada	6 meses	(n=70)	(n=70)
Yingfang S et al. (12)	2023	China	Ensayo controlado aleatorizado	94	Crisis generalizada	6 meses	(n=46)	(n=46)
Nevitt SJ et al. (20)	2022	Reino Unido	Metaanálisis	14 789	Epilepsia generalizada	48 meses	(n=) Edad: 2 a 54 años	260(n=) Edad: 2 a 54 años
Basheikh MA et al. (22)	2024	Estados Unidos	Ensayo controlado aleatorizado	100	Epilepsia generalizada de origen desconocido	12 meses	(n=50) Edad: 1 a 14 años	260(n=50) Edad: 1 a 14 años
Camino SM et al. (25)	2023	Estados Unidos	Ensayo controlado aleatorizado	99	Epilepsia generalizada de origen desconocido	12 meses	(n=47) Edad: 2 meses a 16 años	(n=47) Edad: 2 meses a 16 años
Nasim T et al. (cita)	2019	Estados Unidos	Ensayo controlado aleatorizado	324	Crisis generalizada	24 meses	(n=123) Edad: 5 a 16 años	260(n=123) Edad: 5 a 16 años
Huag X et al. (23)	2024	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	84	Epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas	3 meses	(n=42)	(n=42)

Interpretación:

Se observa que los estudios incluidos fueron el 25% (n=3) del año 2023 y de igual manera que en el año 2024 fue de un 25% (n=3), el 16% (n=2) del 2021 y de igual forma en los años 2019 y 2022 un 16%. Los estudios que han cumplido con los criterios de inclusión provienen de diferentes países. El 25% (n=3) de Estados Unidos, de igual manera Reino Unido con un 25% (n=3), 16% (n=2) en Irán, 8% (n=1) Egipto, 8% (n=1) México, 8% (n=1) China y 8% (n=1) Japón.

En cuanto a los diseños de los estudios se observa que el 91% (n=11) son ensayos clínicos controlados aleatorizados y el 8,33% (n=1) corresponde a metaanálisis.

Dentro de las condiciones o comorbilidades preexistentes en los participantes con convulsiones generalizadas de la presente revisión fueron un 41% (n=5) crisis generalizada, 16% (n=2) epilepsia con convulsiones tónico- clónicas generalizadas, , 25% (n=3) epilepsia de origen desconocido, y un 8% (n=1) epilepsia generalizada.

En cuanto al tiempo de seguimiento de cada estudio fueron el 8% (n=1) en 3 meses, 25% (n=3) en 6 meses, 50% (n=6) en 12 meses, 8% (n=1) en 24 meses y 8% (n=1) en 48 meses.

Tabla 3. . Efectividad del levetiracetam versus valproato y otros fármacos en función del control de epilepsia generalizada.

Autor	Grupo LEV	Grupo VAL	Tiempo de seguimiento	Efectividad	Valor P	OR/RR
Abdelme sih SK, et al (2021) citar --	(n=29) Dosis 20 – 60 mg/día	(n=31) Dosis 20 – 60 mg/día	6 meses	Control completo de las convulsiones VAL 23 (79,31%) / LEV 25 (80,64%)	0,468052	.-0,92 (IC 95 % -1.05 a - 0,78)
				Fallo del control de las convulsiones VAL 3, (10,34%) / LEV,5 (16,13%).		
				Tasa de reducción de convulsiones VAL 41,67 (25,44) / LEV 31,67 (14,62) según DE.	0,231826	
				Efectos adversos VAL 18 (62,07%) / LEV 14 (45,16%)	0,2081	
Marson A , et al (2021)	(n=255) Niños 25 mg/kg/ día; Adolesce ntes y adultos 1000 mg/día	(n=254) Niños 40 mg/kg/dí a; Adolesce ntes y adultos 1000 mg/día	12 meses	El valproato fue superior al levetiracetam tanto en la remisión de convulsione y en cuanto al tiempo hasta el fracaso del tratamiento. El 37,4% de los participantes que recibieron valproato y el 41,5% de los que recibieron levetiracetam informaron reacciones adversas.	< 0,01	(CR 1,68, intervalo de confianza del 95% 1,30 a 2,15). CR 0,65, intervalo de confianza del 95% 0,50 a 0,83
Daneshya r S et al(2022)	(n=50) 500 a 3000 mg/día	(n=51) 500 a 2000 mg/día	12 meses	El Estudio KOMET Ambos antiepilépticos fueron igualmente eficaces para el tratamiento de las crisis generalizadas.	< 0,003	Intervalo de confianza del 95% 1,74 a 1,96).
Mbizvo GK et al. (2024)	(n=123) 1000 mg/día	(n=123) 500 a 1500 mg/día	6 meses	Los participantes no tuvieron una probabilidad significativamente mayor de retiro del tratamiento con levetiracetam comparado con placebo	< 0,005	RR agrupado 1,11; IC del 95%: 0,89 a 1,40 (OR) 1,39
Dzul- Toledo R et al. (2023)	(n=164) DTE 1000 mg	(n=165) DTE 1000 mg	12 meses	El levetiracetam y el valproato de sodio tienen una eficacia similar. Sin embargo, en el grupo de la lamotrigina 30 pacientes, (DTE 250 mg) fue significativamente mayor que la del levetiracetam y el valproato de sodio,31	0,041	Intervalo de confianza del 95% 0,850 a 1,198).
Tabrizi et al. (2019)	(n=70) 1000 mg	(n=70) 1000 mg	24 semanas	El 34% de los infantes respondieron al levetiracetam. Las dosis más efectivas fueron las de 1000 a 3000 mg de levetiracetam.	< 0,05	RR 2,37; IC del 95%: 2,02 a 2,78;
Yingfang S et al. (2023)	(n=46) 1000 mg/día	(n=46) 1000 mg/día	12 meses	La tasa de fracaso en el control de las convulsiones y las sacudidas mioclónicas en el grupo de lamotrigina fue significativamente mayor que la del levetiracetam y el valproato de sodio	< 0,037	IC del 95% 1,78 a 2,46).
Nevitt SJ et al. (2022)	(n=232) 500 a 3000 mg/día	(n=226) 500 a 2000 mg/día	12 meses	El tratamiento con lamotrigina y el levetiracetam podrían ser los tratamientos alternativos de primera línea, especialmente en aquellas personas en quienes el valproato de sodio podría no ser una opción apropiada de tratamiento.	< 0,003	Intervalo de confianza del 95% 1,56 a 2,64).
Basheikh MA et al.	(n=50) 500 a 2000	(n=40) 500 a 1500	6 meses	Los resultados indican que la incidencia de efectos adversos en pacientes de edad pediátricos es relativamente baja	< 0,005	OR 14,62, IC del 95% 1,86-114,70,

(2024)	mg/día	mg/día		(6%) con el uso de levetiracetam		
Camino SM et al. (2023)	(n=50) DTE 1000 mg	(n=49) DTE 1000 mg	12 meses	El levetiracetam y el valproato de sodio tienen una eficacia similar. Sin embargo, en el grupo de la lamotrigina 30 pacientes, (DTE 250 mg) fue significativamente mayor que la del levetiracetam y el valproato de sodio,31	0,037	Intervalo de confianza del 95% 0,93 a 1,725).
Nasim T et al. (2019)	(n=123) 2000 mg	(n=125) 1000 mg	24 semanas	El metanálisis en red también mostró evidencia de certeza alta para los desenlaces secundarios de remisión, levetiracetam 1,01 (0,88 a 1,20)	< 0,005	RR 2,37; IC del 95%: 2,02 a 2,78;
Huag X et al. (2024)	(n=42) Adolescentes y adultos 1000 mg/día	(n=42) Adolescentes y adultos 1000 mg/día	12 meses	El LEV son eficaces para tratar epilepsia generalizada y a demostrado un efecto en el TCE leve, y no muestran diferencias significativas en la mejora de la función neurológica, las capacidades de la vida diaria, los resultados del tratamiento y la aparición de convulsiones	< 0,004	RR 1,71; IC del 95%: 1,69 a 2,85;

LEV: Levetiracetam; VAL: Valproato; DE: Desviación estándar. CR: cociente de riesgos DTE:dosis terminales efectivas

Interpretación:

El tiempo de seguimiento para evaluar la efectividad del levetiracetam y valproato fue de 8% (n=1) en 3 meses, 25% (n=3) en 6 meses, 50% (n=6) en 12 meses, 8% (n=1) en 24 meses y 8% (n=1) en 48 meses.

La presente tabla nos permite realizar la comparación de la eficacia los efectos adversos de levetiracetam (LEV) y valproato (VAL) en el tratamiento de la epilepsia. En general, los estudios muestran que ambos medicamentos son similares en cuanto a la eficacia para el control de las convulsiones, aunque algunos estudios señalan que valproato podría ser superior en términos de remisión de convulsiones, como en el caso de Marson et al. (2021), donde el valproato demostró ser más efectivo en la remisión de convulsiones y en el tiempo hasta el fracaso del tratamiento. Otros estudios, como el de Abdelmesih et al. (2021), reportan una tasa de control completo de las convulsiones muy similar entre ambos fármacos (LEV 80.64% vs VAL 79.31%), y una tasa de fracaso en el control de las convulsiones un poco más alta para el levetiracetam.

Además, en términos de reducción de convulsiones, los resultados también son similares, aunque con diferencias en la magnitud de la reducción (por ejemplo, el valproato tuvo una reducción de 41.67% frente al 31.67% de levetiracetam en el estudio de Abdelmesih et al. (2021)).

En cuanto a los efectos adversos, los dos medicamentos parecen tener perfiles similares, con algunos estudios como el de Basheikh et al. (2024), mostrando una menor incidencia de efectos adversos en pacientes pediátricos con levetiracetam. Los valores p de la mayoría de los estudios son inferiores a 0.05, lo que indica que las diferencias entre los tratamientos son estadísticamente significativas, pero en algunos estudios los intervalos de confianza (IC) incluyen el valor de 1, lo que sugiere que no siempre hay diferencias clínicas relevantes.

Además, en ciertos casos como el estudio de Mbizvo et al. (2024), el RR no muestra una diferencia significativa entre el levetiracetam y placebo.

En general, las dosis de levetiracetam varían entre 500 mg/día a 3000 mg/día, dependiendo del estudio y el grupo de pacientes, mientras que las dosis de valproato suelen oscilar entre 500mg/día a 2000 mg/día. Algunos estudios, como el de Marson et al. (2021), administraron dosis más altas en niños (levetiracetam de 40 mg/kg/día), con un seguimiento de 12 meses. En otros estudios, como el de Abdelmesih et al. (2021), las dosis fueron de 20-60 mg/día para ambos medicamentos, con un seguimiento de 6 meses. Aunque los resultados de eficacia son similares entre ambos fármacos, las dosis más altas no siempre se correlacionan con una mejora significativa en los resultados clínicos o con una reducción de los efectos adversos, como se observa en los estudios con mayores rangos de dosis. En general, los estudios muestran que ambas medicaciones son eficaces, pero las diferencias en la dosificación y el perfil de efectos adversos deben ser consideradas al elegir un tratamiento.

En resumen, aunque ambos fármacos son efectivos, la decisión de utilizar uno u otro puede depender de factores específicos como los efectos adversos, la respuesta individual al tratamiento y las características del paciente, con algunas diferencias en la eficacia reportadas según el tipo de estudio y el diseño experimental.

Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios individuales

Tabla 1. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios experimentales

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Abdelmesih SK, et al (1) 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
2	Marson A, et al (2) 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
3	Daneshyar S et al(3) 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
4	Mbizvo GK et al. (4) 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/10	ALTA
5	Dzul-Toledo R et al. (5) 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
6	Tabrizi et al.. (6) 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
7	Yingfang S et al. (7) 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
8	Nevitt SJ et al. (8) 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
9	Basheikh MA et al. (9) 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA

10	Camino SM et al. (10) 2023															11/14	ALTA
11	Nasim T et al. (11) 2019															10/14	MEDIA
12	Huag X et al. (12) 2024															10/14	MEDIA
Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados																	
(A) ¿El estudio se describió como aleatorizado, un ensayo aleatorizado, un ensayo clínico aleatorizado o un RCT?													APLICA	11-14	ALTA		
(B) ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?													No se puede determinar	5-10	MEDIA		
(C) ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?													No aplicable	0-5	BAJA		
(D) ¿Los participantes y proveedores del estudio estaban cegados a la asignación del grupo de tratamiento?																	
(E) ¿Las personas que evaluaron los resultados desconocían las asignaciones grupales de los participantes?																	
(F) ¿Los grupos eran similares al inicio en cuanto a características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?																	
(G) ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20 % o menos del número asignado al tratamiento?																	
(H) ¿La tasa de abandono diferencial (entre los grupos de tratamiento) al final del estudio fue de 15 puntos porcentuales o inferior?																	
(I) ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?																	
(J) ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)?																	
(K) ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?																	
(L) ¿Los autores informaron que el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?																	
(M) ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de manera predeterminada (es decir, se identificaron antes de que se realizaran los análisis)?																	
(N) ¿Todos los participantes asignados aleatoriamente fueron analizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis por intención de tratar?																	

Interpretación:

Al evaluar la calidad de los estudios experimentales o ensayos clínicos se observa que el 50% (n=6) son de alta calidad y el 50% (n=6) son de calidad media.

FUNDAMENTACION TEÓRICA

Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la epilepsia como un grupo heterogéneo de enfermedades y síndromes neurológicos con tendencia a sufrir convulsiones recurrentes y no provocadas. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), el diagnóstico requiere al menos dos convulsiones no provocadas con más de 24 horas de diferencia. La epilepsia es un problema especial en la población pediátrica porque afecta el desarrollo neurológico y psicológico (1-3).

Epidemiología

La incidencia anual de epilepsia infantil oscila entre el 0,6% y el 1% de los casos en niños menores de 17 años. Cada año se diagnostican aproximadamente 50.000 nuevos casos. Según la Organización Mundial de la Salud, en los países desarrollados hay más de 40 casos por 100.000 habitantes, aumentando la incidencia a 140 casos por 100.000 habitantes tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados (1-2).

Etiología

La causa de la epilepsia en niños puede ser diversa, incluyendo lesiones estructurales, factores genéticos, infecciosas, metabólica e inmunes (3).

Etiología estructural

La etiología de la epilepsia es diversa y se puede clasificar en varias categorías, incluyendo lesiones estructurales, factores genéticos, infecciones, trastornos metabólicos e inmunológicos. Este trabajo de investigación explora estas etiologías y su impacto en la presentación clínica de la epilepsia (3).

Lesiones Estructurales

Las lesiones estructurales en el cerebro son una causa importante de epilepsia. Estas pueden incluir (3):

Malformaciones del desarrollo cerebral: anomalías como la displasia cortical y la agenesia del cuerpo calloso pueden predisponer a las crisis epilépticas (3).

Lesiones adquiridas: Traumatismos craneales, tumores, accidentes cerebrovasculares y esclerosis mesial del hipocampo son ejemplos de lesiones que pueden desencadenar epilepsia. La esclerosis mesial del hipocampo, en particular, es común en pacientes con epilepsia temporal, caracterizada por la pérdida de neuronas en el hipocampo (3).

El diagnóstico de estas lesiones se realiza mediante estudios de imagen como la resonancia magnética (RM), que permite visualizar anomalías estructurales y planificar un tratamiento adecuado (3).

Factores Genéticos

La genética juega un papel crucial en la etiología de muchas epilepsias. Se han identificado varios síndromes epilépticos con un fuerte componente hereditario, como la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia generalizada idiopática. Las mutaciones en genes relacionados con la función neuronal, como

los que codifican canales iónicos (por ejemplo, SCN1A, KCNQ2), han sido asociadas con ciertos tipos de epilepsia (3).

El análisis genético ha permitido clasificar las epilepsias en formas familiares y esporádicas, abriendo nuevas vías para la investigación y el tratamiento personalizado (3).

Infecciones

Las infecciones del sistema nervioso central son otra causa importante de epilepsia. Entre las más comunes se encuentran (3).

Meningitis: La inflamación de las meninges puede resultar en cicatrices cerebrales que predisponen a crisis epilépticas (3).

Encefalitis: Las infecciones virales, como la encefalitis herpética, pueden causar daños neuronales severos, llevando al desarrollo de epilepsia postinfecciosa (3).

Trastornos Metabólicos

Los trastornos metabólicos también pueden contribuir a la aparición de crisis epilépticas. Algunas condiciones que pueden causar epilepsia incluyen (3):

- **Hipoglucemia:** Los niveles bajos de glucosa en sangre pueden inducir crisis, especialmente en pacientes con diabetes (3).
- **Desequilibrios electrolíticos:** Alteraciones en sodio, potasio y calcio pueden afectar la excitabilidad neuronal y desencadenar crisis (3).
- **Enfermedades metabólicas hereditarias:** Trastornos como la fenilcetonuria o la enfermedad de Wilson pueden provocar crisis epilépticas debido a acumulaciones tóxicas o deficiencias (3).

Trastornos Inmunológicos

Recientemente, se ha reconocido que los trastornos inmunológicos pueden desempeñar un papel en la etiología de ciertas epilepsias. Las encefalitis autoinmunitarias, como la encefalitis límbica asociada con anticuerpos contra el receptor NMDA, son ejemplos de cómo una respuesta inmune inapropiada puede provocar epilepsia. En estos casos, el tratamiento inmunomodulador puede ser efectivo (3).

Clasificación

La aparición de convulsiones recurrentes es consecuencia de la actividad anormal de las neuronas cerebrales, lo que convierte a la epilepsia en una enfermedad neurológica crónica. La complejidad y diversidad de las presentaciones de la epilepsia requieren una clasificación precisa de la epilepsia para un tratamiento y pronóstico óptimos. Los avances en genética, neuroimagen y electrofisiología han provocado un cambio significativo en la clasificación de la epilepsia en los últimos años. En este

artículo se describe la clasificación actual de la epilepsia, que incluye los tipos de epilepsia, las causas de la enfermedad y los síndromes asociados (3-5).

Bases de la Clasificación de las Epilepsias

El sistema de clasificación más reconocido es el propuesto por la sociedad internacional de epilepsia y la liga contra la epilepsia ILAE, que se actualizó por última vez en 2017. La clasificación de la epilepsia se basa en tres factores principales: tipo de convulsión, tipo de epilepsia y causa. Esta categorización permite un enfoque clínico más personalizado. La combinación de manifestaciones clínicas, fisiopatología y el tratamiento más adecuado para cada caso lo explica (3-5).

Clasificación por Tipo de Crisis

Las convulsiones se pueden clasificar en dos tipos: crisis focales y crisis generalizadas (3-5)..

La primera etapa de las convulsiones focales consiste en estimular un área específica del cerebro y puede afectar o no a ambos hemisferios. Las manifestaciones pueden variar según la zona afectada y pueden abarcar estados sensoriales, motores o alteraciones de la conciencia. El diagnóstico es difícil, ya que algunas convulsiones progresan desde tónico-clónicas focales a convulsiones refractarias y status epiléptico (3-5).

Ambos hemisferios del cerebro se ven afectados por convulsiones generalizadas. Hay varios subtipos, incluidas las crisis de ausencia, las crisis tónico-clónicas y las crisis mioclónicas. Las crisis de ausencia infantil son un fenómeno típico que conduce a breves períodos de incoherencia. El espectro de convulsiones puede variar desde una pérdida del conocimiento hasta un tipo de convulsión más grave o generalizada (3-5).

Clasificación por Tipo de Epilepsia

El segundo nivel de epilepsia clasifica tres niveles según la convulsión y la electrofisiología.

Las crisis epilépticas en regiones específicas del cerebro se conocen como epilepsia focal: una lesión cerebral focal, una noxa genética o idiopática podría ser la causa. La epilepsia generalizada implica convulsiones que ocurren en ambos hemisferios. Las descargas sistémicas como picos y ondas lentas suelen estar relacionadas con patrones característicos del electroencefalograma (6).

Epilepsia de tipo desconocido

El grupo abarca casos en los que no hubo información clínica o electrofisiológica suficiente para determinar si la convulsión fue focal o generalizada (6).

Clasificación Etiológica de las Epilepsias

La clasificación de la epilepsia se basa en la causa de la epilepsia. Los avances en genética y neuroimagen han identificado varias causas potenciales, lo que ha llevado al desarrollo de una

clasificación basada en la etiología. ILAE presenta cinco clasificaciones principales:

Epilepsias Genéticas

La epilepsia genética se define por una predisposición hereditaria o por mutaciones espontáneas que afectan la función cerebral, sin que existan anomalías estructurales visibles en el cerebro. Estas alteraciones genéticas pueden involucrar canales iónicos, receptores neuronales y otros componentes clave en la excitabilidad neuronal. Ejemplos bien conocidos incluyen mutaciones en los genes SCN1A, asociado al síndrome de Dravet, y KCNQ2, relacionado con epilepsias neonatales malformaciones corticales. Una epilepsia generalizada hereditaria llamada síndrome mioclónico juvenil, que es asintomática y a menudo se desarrolla durante la adolescencia, es un ejemplo clásico de epilepsia que es bien recibida por el tratamiento con ácido valproico (8–9).

Epilepsias estructurales

La epilepsia estructural difiere de la genética puesto que tiene como causa subyacente una anomalía o lesión visible y detectable en el cerebro asociada a una etiología adquirida o degenerativa. Estas anomalías incluyen, lesiones traumáticas, tumores, accidentes cerebrovasculares y enfermedades infecciosas como la neurocisticercosis (8–9).

Epilepsias metabólicas

La epilepsia también puede ser causada por cambios en el metabolismo cerebral, como la deficiencia de enzimas. La epilepsia y los síntomas neurológicos asociados con la deficiencia de glut1, son causados por una deficiencia en la proteína fijadora de glucosa que se encuentra en el cerebro.

Epilepsia infecciosa

La epilepsia es causada frecuentemente por infecciones del sistema nervioso central, incluidas encefalitis, meningitis y neurocisticercosis, que son endémicas en determinadas zonas. Las epilepsias son focales y a menudo requieren el tratamiento de la infección subyacente y del trastorno convulsivo (8–9).

Epilepsia de origen inmunológica

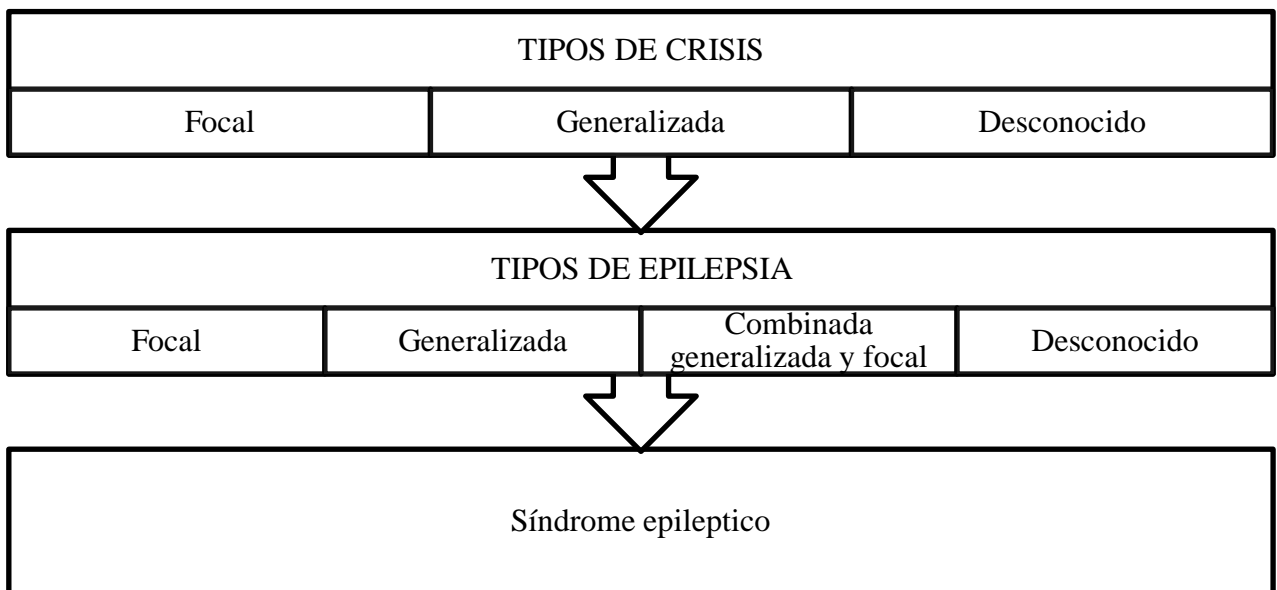
La identificación de factores inmunológicos es el avance más reciente en la comprensión de la epilepsia. Los autoanticuerpos provocan convulsiones que son difíciles de controlar y pueden implicar daño al tejido cerebral causado por síndromes de epilepsia inmunomediados, como la encefalitis autoinmune y el síndrome de Rasmussen (8-9).

Epilepsia de etología desconocida

A pesar de los avances en el diagnóstico, un número significativo de personas epilépticas siguen sin una causa clara. La causa no se considera fatal en estos casos hasta que se proporcionen más datos clínicos o diagnósticos 8-9.

Según la liga internacional contra la epilepsia (ILAE) se clasifica en los siguientes

Gráfico 1. clasificación de la afección según la ILAE.



Interpretación: El presente gráfico nos ayuda a clasificar los diferentes tipos de epilepsias mediante la última actualización de la ILAE 2017 (8-9).

Diagnostico

La epilepsia se diagnostica mediante la clínica, criterios diagnósticos según la ILAE y exámenes complementarios.

Realizar una buena historia clínica en compañía de familiares que puedan describir el tipo de crisis convulsiva, duración y sintomatología nos ayuda con el diagnóstico del tipo de epilepsia. Se debe de complementar la historia clínica con los antecedentes prenatales, natales, postnatales y antecedentes de relevancia como traumatismos, infecciones, crisis febriles, patología a nivel neurológico, consumo de sustancias tóxicas, medicamentos. (8-9).

En paciente pediátricos se recomienda la realización de exámenes neurológicos y electroencefalograma, mientras que es lactante se recomienda la realización de estudios genéticos, inmunitarios y neurodegenerativos (8-9).

Electroencefalograma

En un estudio realizado sobre las pruebas complementaria que no pueden faltar en una crisis epiléptica es la realización de electroencefalograma debido que es un estudio que nos permite evaluar la función electrofisiológica del cerebro. el estudio nos permite determinar la crisis de origen epiléptico, estimar el riesgo de recurrencia, conformar el diagnóstico, clasificar el tipo de epilepsia, caracterizar el tipo de epilepsia y evaluar la respuesta a medicamentos. Se recomienda realizar dentro de las 15 a 24 horas tras el inicio de la crisis epiléptica. (8-9).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) cerebral es fundamental en la identificación de lesiones epileptogénicas y contribuye a una clasificación más precisa de la epilepsia, así como a la localización del foco epileptógeno, siempre que se realice bajo protocolos epileptológicos y utilizando secuencias de alta resolución. Esto facilita la detección de lesiones sutiles, como las displasias corticales focales. No todos los síndromes epilépticos muestran anomalías estructurales evidentes en la RM, aunque algunos pueden revelar alteraciones discretas en áreas como el tálamo o el putamen. La presencia de una lesión en la RM no confirma automáticamente el diagnóstico de epilepsia, siendo esencial valorar su localización y características, con las malformaciones corticales en la sustancia gris como hallazgos típicamente asociados a epilepsia (8-9).

Tratamiento

La epilepsia generalizada en pediatría es un trastorno neurológico caracterizado por crisis que involucran ambos hemisferios cerebrales desde el inicio. El manejo farmacológico adecuado es crucial para controlar las crisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El ácido valproico, un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, ha sido uno de los tratamientos más utilizados para las epilepsias generalizadas en niños y adolescentes, debido a su eficacia en una amplia gama de tipos de crisis. Sin embargo, las preocupaciones sobre los efectos secundarios, como la teratogenicidad y los efectos sobre el desarrollo cognitivo, han impulsado una reevaluación de su uso. Este ensayo examina la eficacia del valproato en la epilepsia generalizada pediátrica a través de una revisión sistemática de la literatura, analizando los beneficios terapéuticos y los posibles riesgos asociados con su uso (10-12).

Antecedentes del Uso del Valproato en Epilepsia Generalizada

El ácido valproico fue aprobado por primera vez para el tratamiento de la epilepsia en la década de 1960 y ha sido utilizado extensamente en el tratamiento de crisis epilépticas generalizadas, incluyendo crisis de ausencia, crisis tónico-clónicas y crisis mioclónicas, que son comunes en la población pediátrica. Su mecanismo de acción principal consiste en el aumento de los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central, lo que reduce la excitabilidad neuronal (10-12).

En pediatría, el valproato es particularmente efectivo para tratar síndromes epilépticos como la epilepsia mioclónica juvenil y el síndrome de Lennox-Gastaut, donde las crisis generalizadas suelen ser refractarias a otros fármacos. A pesar de su eficacia, las preocupaciones sobre los efectos adversos, especialmente la teratogenicidad y las posibles alteraciones en el desarrollo cognitivo y comportamental, han generado un debate en torno a su seguridad en niños (10-12).

Los estudios revisados indican que el valproato sigue siendo uno de los fármacos más efectivos para el tratamiento de la epilepsia generalizada en la población pediátrica. En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a más de 1,200 pacientes pediátricos con epilepsia generalizada, el valproato mostró una tasa de éxito del 70-80% en la reducción de la frecuencia de crisis en comparación con placebo y otros antiepilépticos, como la lamotrigina y la etosuximida. Aunque el valproato es eficaz en el control de crisis, su perfil de efectos adversos ha limitado su uso, especialmente en niñas en edad fértil debido a su potencial teratogénico. Sin embargo, en la población pediátrica, los principales efectos secundarios identificados incluyen (10-12).

Se ha informado que el uso prolongado de valproato en niños puede estar asociado con una disminución en las puntuaciones de coeficiente intelectual (CI), así como con problemas de atención y comportamiento. Un estudio longitudinal en niños tratados con valproato sugirió una disminución leve, pero significativa, en el rendimiento cognitivo en comparación con aquellos tratados con otros antiepilépticos, como la lamotrigina. El valproato se asocia frecuentemente con un aumento de peso significativo, que puede predisponer a los niños a desarrollar síndrome metabólico a largo plazo. En estudios comparativos, el 30-40% de los niños tratados con valproato experimentaron un aumento de peso clínicamente relevante (10-12).

Los estudios revisados muestran que, aunque el valproato sigue siendo una opción eficaz, otros fármacos antiepilépticos, como el levetiracetam, lamotrigina y topiramato, han ganado popularidad debido a sus perfiles de seguridad más favorables, el levetiracetam ha demostrado ser eficaz y mejor tolerado, con un menor riesgo de aumento de peso o hepatotoxicidad (10-12).

Levetiracetam

El levetiracetam, es un medicamento anticonvulsivo de amplio espectro que se utiliza ampliamente como monoterapia de primera línea para las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas, su mecanismo de acción reside en la unión a la proteína de la vesícula sináptica SV2A, que se ha relacionado en modelos animales con la epilepsia. La unión en este sitio puede modular la transmisión sináptica a través de la alteración de la fusión de vesículas, también hay evidencia de que el levetiracetam modula indirectamente el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (11-14).

Indicaciones - Eficacia

El levetiracetam está aprobado por la FDA como terapia complementaria para tratar las convulsiones de inicio focal en pacientes de un mes de edad o mayores con epilepsia, como terapia complementaria en el tratamiento de las convulsiones mioclónicas en pacientes de 12 años o mayores con epilepsia mioclónica juvenil, y como terapia complementaria para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes de seis años de edad o mayores con epilepsia generalizada idiopática. También está aprobado como monoterapia inicial en Europa para pacientes de 16 años de

edad o mayores con epilepsia recién diagnosticada para tratar las convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria (11-12).

La evidencia de estudios observacionales y ensayos aleatorios respalda la eficacia del levetiracetam como monoterapia para pacientes con convulsiones focales y sugiere que puede ser eficaz como monoterapia para convulsiones generalizadas (11-12).

En un estudio de vigilancia posterior a la comercialización de 373 pacientes en un solo centro de epilepsia, tanto la eficacia de levetiracetam como la probabilidad acumulada de permanecer con levetiracetam a los 12 meses (74 por ciento) se compararon favorablemente con los datos publicados para vigabatrina, lamotrigina y topiramato [150]. Esto se corroboró en un estudio multicéntrico más grande en el que se estimó una tasa de retención a tres años del 58 por ciento (11-12).

Metabolismo e interacciones

El metabolismo del levetiracetam es independiente del sistema CYP, lo que limita el potencial de interacción farmacocinética con otros medicamentos anticonvulsivos, anticonceptivos hormonales o fármacos inmunosupresores comúnmente utilizados en el trasplante de órganos. Algunos estudios han encontrado que la coadministración de medicamentos anticonvulsivos inductores de enzimas se asocia con un aumento aproximado del 25 por ciento en el aclaramiento del levetiracetam; sin embargo, se cree que esto tiene una importancia clínica limitada. Se puede determinar información completa sobre las interacciones fármaco-fármaco utilizando el programa de interacciones farmacológicas (11-12).

Dosificación

El tratamiento con levetiracetam se inicia con 500 mg dos veces al día. El levetiracetam parece tener un inicio de acción muy rápido como lo demuestra un aumento significativo en la proporción de pacientes que lograron un estado libre de convulsiones el primer día de tratamiento con levetiracetam 500 mg dos veces al día en comparación con placebo. El levetiracetam puede titularse en 1000 mg cada dos semanas según sea necesario para el control de las convulsiones, hasta una dosis máxima de 4000 mg diarios. Sin embargo, no se ha establecido que dosis superiores a 3000 mg diarios tengan un beneficio adicional y pueden ser más propensas a causar somnolencia (11-14).

Se ha encontrado que dosis de hasta 4000 mg diarios son beneficiosas en estudios observacionales, pero no hay evidencia de ensayos controlados aleatorios de que 4000 mg diarios sean más efectivos que 3000 mg diarios en una población de pacientes con epilepsia. Sin embargo, es posible que algunos pacientes tengan un mejor control de las convulsiones con 4000 mg que con 3000 mg (11-14).

En un informe, una carga oral de 1500 mg en una dosis única fue bien tolerada y produjo rápidamente concentraciones séricas terapéuticas en 37 pacientes adultos con epilepsia. Se recomienda una dosificación basada en el peso para niños menores de 16 años: 10 mg/kg dos veces al día produciendo niveles que se aproximan a los de la dosis de 500 mg dos veces al día en adultos, con 20 mg/kg dos

veces al día como dosis objetivo habitual para concentraciones terapéuticas (11-14).

Una formulación intravenosa de levetiracetam está aprobada para su uso en situaciones clínicas cuando los pacientes no pueden tomar temporalmente medicación oral. La infusión intravenosa de levetiracetam es bioequivalente a los comprimidos orales (11-14).

Existe una formulación de liberación prolongada de levetiracetam aprobada por la FDA desde 1999 denominada KEPPRA (XR) disponible en concentraciones de 500mg y 750mg que ha demostrado ser eficaz y bien tolerada como un medicamento de una toma diaria. No es necesario controlar de forma sistemática los niveles de levetiracetam. Sin embargo, los niveles séricos pueden ser útiles en determinadas afecciones que se espera que influyan en los niveles de levetiracetam, como el embarazo, la insuficiencia renal y el uso concomitante de fármacos inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina). Además, los niveles séricos pueden ser útiles para evaluar la adherencia al tratamiento y para documentar el nivel en el que se logra el control de las convulsiones o el nivel en el que se producen eventos adversos significativos (11-14).

Efectos adversos

El levetiracetam se tolera relativamente bien. Los efectos adversos más comunes incluyen fatiga, somnolencia, mareos e infección (respiratoria superior). La mayoría de los efectos adversos asociados con el levetiracetam son de intensidad leve a moderada y ocurren con mayor frecuencia durante la fase de titulación inicial (11-14).

Los efectos secundarios neuropsiquiátricos pueden surgir más allá del período de titulación inicial y pueden ser la razón más común para la interrupción del fármaco. En una encuesta posterior a la comercialización de 354 pacientes, la sedación fue el efecto secundario más común del levetiracetam, que se produjo en el 11 por ciento, pero la alteración del estado de ánimo no fue rara (5 por ciento) y era más probable que condujera a la interrupción. Los efectos adversos psiquiátricos (alteración del comportamiento o psicosis) llevaron a la interrupción en un 3 por ciento adicional. En los niños, los problemas de comportamiento y la somnolencia son los efectos secundarios notificados con mayor frecuencia (11 y 8 por ciento, respectivamente). Algunos informes sugieren que la suplementación con piridoxina puede reducir los efectos adversos neuropsiquiátricos del levetiracetam, pero los estudios son principalmente retrospectivos y de baja calidad, y no controlan los posibles (11-14).

Otros informes anecdóticos y estudios observacionales describen un aumento de la agitación y la agresión con levetiracetam que puede ser problemático en algunos pacientes, en particular aquellos que tienen discapacidad intelectual y problemas de conducta basales. Esta población de pacientes también puede tener un mayor riesgo de un empeoramiento paradójico de las convulsiones en las primeras semanas de comenzar con levetiracetam, en particular cuando se utilizan dosis altas.

Algunos informes sugieren que la suplementación con piridoxina (vitamina B6) a dosis de 50 a 100

mg al día puede reducir los efectos adversos neuropsiquiátricos del levetiracetam. El levetiracetam reporta en un pequeño número de pacientes pérdida de peso en una mínima proporción y se ha relacionado una trombocitopenia reversible, también se han informado casos raros de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (11-14).

DISCUSIÓN

Abdelmesih SK, et al, define que el valproato y el levetiracetam son eficaces como monoterapia en pacientes pediátricos que no han recibido tratamiento con medicamentos anticonvulsivos (ASM), junto a ello el levetiracetam sigue siendo bien tolerado en dosis más altas que el valproato. En su estudio se compararon los resultados del tratamiento entre pacientes que recibieron monoterapia con VPA y pacientes que recibieron monoterapia con LEV. En comparación con 25 pacientes (80,64%) del grupo LEV, 23 pacientes (79,31%) del grupo VPA lograron un control completo de las convulsiones a los 6 meses. Hubo 3 (10,34%) y 1 (3,2%) pacientes que lograron un control parcial entre los grupos VPA y LEV, respectivamente. Se observó un fracaso del control de las convulsiones en 3 (10,34%) y 5 (16,13%) pacientes de los grupos VPA y LEV, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el resultado del tratamiento a los 6 meses con respecto al control de las convulsiones entre los grupos VPA y LEV ($p = 0,468052$).

La dosis de VPA necesaria para el control completo de las convulsiones osciló entre 20 y 40 mg/kg/día (media 27,83 mg/kg/día), mientras que la dosis de LEV necesaria para el control completo de las convulsiones osciló entre 20 y 40 mg/kg/día (media 25,6 mg/kg/día). El tiempo medio para lograr el control completo de las convulsiones en el grupo LEV fue de 1,21 meses, menor que el del grupo VPA (1,8 meses), sin diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,0703$).

La tasa de reducción de las convulsiones entre los pacientes con control parcial de las convulsiones o fracaso del control de las convulsiones fue mayor en los tratados con VPA que en los tratados con LEV (media del 41,67 % en el grupo de VPA en comparación con el 31,67 % en el grupo de LEV), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos. En comparación con el tratamiento con LEV, el tratamiento con VPA se asoció con una mayor tasa de reducción de las convulsiones en pacientes con control parcial de las convulsiones o fracaso del control de las convulsiones; sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

La eficacia de LEV como monoterapia en la población pediátrica (en un estudio de 351 pacientes, con 204 pacientes con EG) mostró tasas de reducción de convulsiones >90% en EG a los 3 y 12 meses de 66,66% y 51%, respectivamente, mientras que las tasas de reducción de convulsiones del 50-90% a los 3 y 12 meses en EG fueron del 13,23% y 7,84%, respectivamente. La epilepsia idiopática, la inteligencia normal y los hallazgos normales de la resonancia magnética fueron predictores de la eficacia de LEV en ese estudio, estos resultados fueron comparables a los resultados del presente estudio.

Además, en un estudio retrospectivo el uso del LEV mostró eficacia en el control de GE en bebés menores de 2 años, con un 77% de 39 bebés libres de convulsiones con monoterapia con LEV. La epilepsia idiopática y el desarrollo psicomotor normal fueron los predictores más fuertes del control

de las convulsiones en este estudio.

Por el contrario, otros estudios demostraron que la monoterapia con LEV fue menos eficaz en el control de las convulsiones que con VPA. En un estudio sobre pacientes pediátricos, la monoterapia con LEV fracasó en el 48% de los pacientes, en comparación con el 37% de la monoterapia con VPA, para el control de la epilepsia generalizada y focal a los 12 meses, sin diferencias significativas en el fracaso del tratamiento debido a efectos secundarios adversos.

Marson A, et al, en su ensayo SANAD II evaluó la efectividad clínica a largo plazo y la relación coste-efectividad del levetiracetam y la zonisamida en comparación con el tratamiento estándar lamotrigina (Lamictal[®], GlaxoSmithKline plc, Brentford, Reino Unido) para la epilepsia focal, y del levetiracetam en comparación con el tratamiento estándar valproato para la epilepsia generalizada e inclasificable.

El ensayo SANAD II comprendió dos ensayos controlados aleatorizados sin enmascaramiento que se realizaron en paralelo. Uno comparó las políticas de inicio del tratamiento con levetiracetam, zonisamida o lamotrigina para la epilepsia focal. El segundo comparó las políticas de inicio del tratamiento con levetiracetam o valproato para la epilepsia generalizada o no clasificada. Los servicios de neurología pediátrica y de adultos de todo el Reino Unido reclutaron a participantes de ≥ 5 años que habían experimentado dos o más convulsiones no provocadas que requerían tratamiento.

El resultado primario fue el tiempo hasta la remisión de 12 meses. El ensayo SANAD II fue diseñado para evaluar la no inferioridad de levetiracetam y/o zonisamida en comparación con la lamotrigina. El límite de no inferioridad fue una diferencia absoluta del 10%, que equivale a un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 1,329. El ensayo SANAD II también fue diseñado para evaluar la no inferioridad de levetiracetam en comparación con valproato. El límite de no inferioridad fue una diferencia absoluta del 10%, que equivale a un HR de 1,314.

Los resultados secundarios fueron los tiempos hasta el fracaso del tratamiento en general y para el control inadecuado de las convulsiones (ISC) o las reacciones adversas inaceptables (UAR) individualmente, el tiempo hasta la primera convulsión, el tiempo hasta la remisión de 24 meses, los efectos adversos y la calidad de vida. La relación costo-efectividad se evaluó desde la perspectiva del NHS y los Servicios Sociales Personales en el Reino Unido, y se basó en los costos incrementales por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Un $HR > 1$ indica que es más probable que ocurra un evento con el tratamiento estándar (lamotrigina o valproato) en cada ensayo.

Epilepsia generalizada e inclasificable

Se reclutaron 520 participantes entre abril de 2013 y agosto de 2016, y se les hizo un seguimiento durante 2 años más. La edad media fue de 17,0 años (rango 5,0–94,4 años), el 64,8% eran varones, 397 participantes tenían epilepsia generalizada y 123 tenían epilepsia no clasificada. El levetiracetam no cumplió los criterios de no inferioridad en el análisis ITT primario del tiempo hasta la remisión de

12 meses (HR 1,19, IC del 95% 0,96 a 1,47; margen de no inferioridad 1,314). Hubo evidencia de un HR no constante a lo largo del tiempo ($p < 0,01$), y las probabilidades del tiempo hasta el evento indican una diferencia inicial que disminuyó con el tiempo. La tasa de remisión inmediata a los 12 meses fue del 26% para los que comenzaron con levetiracetam y del 36% para los que comenzaron con valproato (diferencia del 9%, IC del 95%: 1% a 18%). A los 3 años, estas tasas fueron del 74% para los que comenzaron con levetiracetam y del 73% para los que comenzaron con valproato. El análisis PP del tiempo hasta la remisión a los 12 meses encontró superioridad del valproato sobre el levetiracetam (HR 1,68, IC del 95%: 1,30 a 2,15). El valproato también fue superior al levetiracetam en el tiempo hasta la remisión a los 24 meses (HR 1,43, IC del 95%: 1,06 a 1,92) y el tiempo hasta la primera convulsión (HR 0,82, IC del 95%: 0,67 a 1,00).

El valproato fue superior al levetiracetam en cuanto al tiempo hasta el fracaso del tratamiento (HR 0,65; IC del 95 %: 0,50 a 0,83) y en cuanto al fracaso del tratamiento debido a ISC (HR 0,43; IC del 95 %: 0,30 a 0,63); las tasas de fracaso del tratamiento debido a UAR fueron similares (HR 0,93; IC del 95 %: 0,61 a 1,40). Las tasas de AR fueron similares, pero los perfiles difirieron: hubo 220 AR en 96 (37,4 %) participantes asignados al azar para recibir valproato y 223 AR en 107 (41,5 %) participantes asignados al azar para recibir levetiracetam. Hubo síntomas psiquiátricos en 66 de los asignados al azar para recibir levetiracetam y en 36 de los asignados al azar para recibir valproato. Ocho participantes asignados al azar para recibir levetiracetam habían ganado peso, en comparación con 26 participantes que fueron asignados al azar para recibir valproato.

El análisis económico indicó que el levetiracetam se asociaba con una ganancia de AVAC de 1,603 años (CR del 95%: 1,500 a 1,631 años) en comparación con 1,637 años (CR del 95%: 1,565 a 1,673 años) para el valproato. El coste total medio fue de 4350 libras esterlinas (CR del 95%: 4136 a 5623 libras esterlinas) para el levetiracetam y de 4246 libras esterlinas (CR del 95%: 3979 a 5090 libras esterlinas) para el valproato. Por tanto, el levetiracetam estaba dominado por el valproato. El levetiracetam se asocia con un beneficio neto incremental negativo para la salud ($-0,040$ CR del 95%: $-0,175$ a $0,037$) con un umbral de coste-efectividad de 20 000 libras esterlinas por AVAC.

Finalmente, SANAD II no respaldan el uso de levetiracetam como tratamiento de primera línea para la epilepsia generalizada de diagnóstico reciente. En el caso de las mujeres en edad fértil, estos resultados fundamentan los debates sobre los beneficios (menor teratogenicidad) y los daños (peores resultados de las convulsiones y mayor tasa de fracaso del tratamiento) del levetiracetam en comparación con el valproato.

Nevitt SJ, expone que único fármaco antiepiléptico (monoterapia) y las guías actuales del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el Reino Unido para adultos y niños recomiendan la carbamazepina o la lamotrigina como tratamiento de primera línea para las crisis convulsivas de

inicio focal y el valproato de sodio para las crisis convulsivas de inicio generalizado, por ello su objetivo es Comparar el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento, la remisión y la primera crisis convulsiva que se utilizan actualmente como monoterapia en niños y adultos con crisis convulsivas de inicio focal 12 meses.

Nevitt SJ, en su metaanálisis en red mostró evidencia de certeza alta de que para el desenlace principal, "tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento", en las personas con convulsiones focales; la lamotrigina funciona mejor que la mayoría de los otros tratamientos con respecto al fracaso del tratamiento por cualquier motivo y por eventos adversos, incluida la carbamazepina, que es el otro tratamiento de primera línea; los CRI (IC del 95%) para el fracaso del tratamiento por cualquier motivo para la lamotrigina versus: levetiracetam 1,01 (0,88 a 1,20), valproato sódico 1,35 (1,09 a 1,69).

Nevitt SJ, mostró evidencia de certeza alta para los desenlaces secundarios de remisión valproato sódico (remisión durante seis meses).

La evidencia de certeza alta muestra que, en las personas con crisis epilépticas de inicio focal, las opciones terapéuticas actuales de primera línea, carbamazepina y lamotrigina, así como el nuevo fármaco levetiracetam, muestran el mejor perfil en cuanto a fracaso del tratamiento y el control de las crisis como tratamientos de primera línea.

En personas con crisis tónico-clónicas generalizadas (con o sin otro tipo de crisis epilépticas), el tratamiento de primera línea con valproato sódico tiene el mejor perfil en comparación con cualquier tratamiento, pero la lamotrigina y el levetiracetam podrían ser los tratamientos alternativos de primera línea, especialmente en aquellas personas en quienes el valproato de sodio podría no ser una opción apropiada de tratamiento.

CONCLUSIONES

El presente estudio se fundamenta en la declaración PRISMA, Cuartil SJR, NHLBI en conjunto con la evaluación de sesgo mediante Review Manager de Cochrane describiendo de esta manera la pesquisa de 1 metaanálisis y 11 ensayos clínicos aleatorio clínica de significancia estadística asociados a la eficacia del levetiracetam y el valproato en el tratamiento de la epilepsia generalizada de la población pediátrica.

La evidencia comparativa expone que la seguridad y eficacia es similar en la administración de LEV versus VAL a dosis de 20 a 40 mg/kg , sin embargo ,la diferencia clara que resalta el autor reside en que el LEV tiene una mayor eficacia en pacientes con convulsiones menos frecuentes al inicio que en aquellos con convulsiones más frecuentes en comparación con el VPA, que muestra una eficacia constante independientemente de la frecuencia de convulsiones al inicio.

Las reacciones adversas sujetas al estudio de VPA son: síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y somnolencia, mientras que los pacientes experimentaron pertenecientes al grupo VPA presentó hepatotoxicidad. Finalmente, en el grupo LEV, los efectos adversos fueron ligeramente menos frecuentes en el grupo con control completo de las convulsiones en comparación con los grupos con control parcial o fracaso del control de las convulsiones (44% vs 50%), sin diferencias significativas entre los grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shellhaas R. Epilepsy syndromes in children. UpToDate [Internet] 25 de enero de 2024 [citado 24 de septiembre de 2024]:1(1);1-27. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=epilepsia%20en%20ni%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
2. Wilfong A. Overview of infantile epilepsy syndromes. UpToDate [Internet] 14 de junio de 2024. [citado 24 de septiembre de 2024] :1(1);1-14. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/overview-of-infantile-epilepsy-syndromes?search=epilepsia%20en%20ni%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3
3. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. UpToDate [Internet]. 14 de junio de 2024. [citado 24 de septiembre de 2024]:1(1);1-18. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features?search=epilepsia%20en%20ni%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Wirrell E. ILAE classification of seizures and epilepsy. UpToDate [Internet]. 14 de junio de 2024. [citado 24 de septiembre de 2024]:1(1);1-11. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/ilae-classification-of-seizures-and-epilepsy?search=Clasificaci%C3%B3n%20de%20las%20epilepsias%20de%20la%20ILAE&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Milligan TA. Epilepsy: A Clinical Overview. Am J Med. julio de 2021 [citado 24 de septiembre de 2024].;134(7):840-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775643/>
6. Wirrell EC, Riney K, Specchio N, Zuberi SM. How have the recent updated epilepsy classifications impacted on diagnosis and treatment? Expert Rev Neurother. 2 de noviembre de 2023 [citado 24 de septiembre de 2024].;23(11):969-80. Disponible en: <https://www-tandfonline->

com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/14737175.2023.2254937

7. León Ruiz J, Benito León C, Castañeda Cabrero C. El electroencefalograma: una prueba complementaria que no debe olvidarse realizar ante una primera crisis epiléptica. *REV NEUROL [Internet]*. 2023 [citado 24 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2022372/esp>
8. Rahim F, Azizimalamiri R, Sayyah M, Malayeri A. Experimental Therapeutic Strategies in Epilepsies Using Anti-Seizure Medications. *J Exp Pharmacol*. 2021 [citado 24 de septiembre de 2024].;13:265-90. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/JEP.S267029>
9. Abdelmesih SK, Elkhateeb N, Zakaria M, Girgis MY. Initial levetiracetam versus valproate monotherapy in antiseizure medicine (ASM)-naïve pediatric patients with idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures. *Seizure*. octubre de 2021 [citado 24 de septiembre de 2024].;91:263-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246881/>
10. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach J 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 | *Cochrane Library [Internet]*. 28 February 2022 [citado 24 de septiembre de 2024] 25(75), 1-134. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02360781/full?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>
11. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach J et al. Efficacy of levetiracetam, lamotrigine and sodium valproate on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a double blind randomized clinical trial | *Cochrane Library [Internet]*. 28 February 2022 [citado 24 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02487236/full?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>
12. Yingfang S. A randomized, controlled, multicenter clinical study evaluating the efficacy and

safety of perampanel versus levetiracetam monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy greater than or equal to 12 years of age | Cochrane Library. 31 March 2023 [citado 24 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02534397/full?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>

13. Mbizvo GK, Martin GP, Sperrin M, Bonnett LJ, Schofield P, Buchan I, et al. An international study to investigate and optimise the safety of discontinuing valproate in young men and women with epilepsy: protocol [Internet]. medRxiv; 2024 [citado 24 de septiembre de 2024]. p. 2024.06.16.24308993. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.16.24308993v1>

14. Bastos F, Cross JH. Chapter 11 - Epilepsy. Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 24 de septiembre de 2024]. p. 137-58. (Neurocognitive Development: Disorders and Disabilities; vol. 174). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444641489000119>

15. Daniłowska K, Picheta N, Żyła D, Piekarcz J, Zych K, Gil-Kulik P. New Pharmacological Therapies in the Treatment of Epilepsy in the Pediatric Population. J Clin Med. 18 de junio de 2024 [citado 24 de septiembre de 2024].;13(12):3567. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38930098/>

16. Dzul Toledo RA, Contreras Gonzalez N. Eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada: Una revisión sistemática y meta-análisis. Casos Revis Salud [Internet]. 29 de junio de 2023 [citado 24 de septiembre de 2024].;5(1):73-88. Disponible en: <https://cyrs.zaragoza.unam.mx/wp-content/uploads/2023/06/RS-Eficacia-del-a%CC%81cido-valproico-comparado-con-levetiracetam-en-el-tratamiento-de-la-epilepsia-generalizada-Una-revisio%CC%81n-sistema%CC%81tica-y-meta-ana%CC%81lisis.pdf>

17. Ahmed Hamed S, Mohamed Osiely A. Vestibular function in children with generalized epilepsy and treated with valproate: Expert Review of Clinical Pharmacology [Internet]. 16 de julio de 2021 [citado 24 de septiembre de 2024];15(12). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/17512433.2022.2130759>

18. 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 valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 10 de abril de 2021 [citado 24 de septiembre de 2024].;397(10282):1375-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838758/>

19. Mbizvo GK, Chandrasekar B, Nevitt SJ, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam como complemento para la epilepsia focal farmacorresistente . *Cochrane Library*. 30 junio 2020 [citado 24 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001901.pub3/full/es?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>

20. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Smith CT. Monoterapia con fármacos antiepilépticos para la epilepsia: un metanálisis en red de datos individuales de participantes. 2022 | *Cochrane Library*. [citado 24 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011412.pub4/full/es?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>

21. Garofalo FM, Sbaraglini ML, Barrionuevo EM, Peralta E, Bonifazi EL, Talevi A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of New Antiseizure Compounds Derived From Valproic Acid. *Future Med Chem*. 1 de mayo de 2023 [citado 24 de septiembre de 2024].;15(9):735-43. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.4155/fmc-2022-0222>

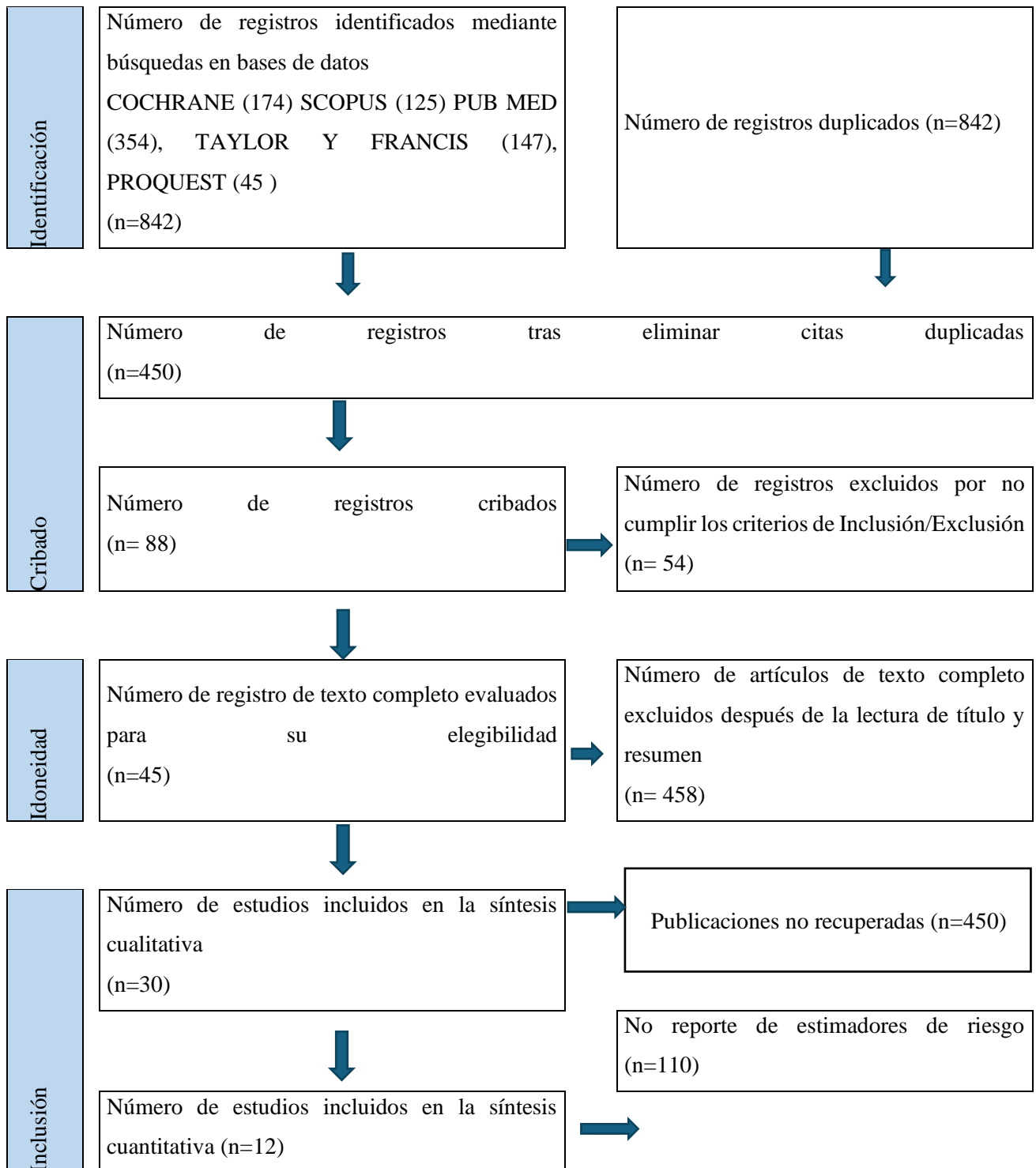
22. Basheikh MA. Assessing the Incidence Rate of Neuropsychiatric Adverse Effects in Older Adults Following Levetiracetam Initiation: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 31 de diciembre de 2024 [citado 24 de septiembre de 2024].;17:2011-20. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/IJGM.S458803>

23. Huang X, Lin W, Wang J, Liu C, Wei G, Wang J, et al. Comparison of the efficacy and safety of sodium valproate versus levetiracetam in the treatment of severe traumatic brain injury. *Int J Neurosci*.2024. [citado 24 de septiembre de 2024].1(1):1-10. Disponible en: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/00207454.2024.2332959>

24. Dietrich J. Antiepileptic drug therapy in brain tumor patients: a complex relationship. Europe PMC[Internet]. 28 Jan 2022 [citado 24 de septiembre de 2024] 9(2):83-84. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/35371529>
25. Camino SM, Ziechmann R, Menzer J, Hoeft A, Villanueva P. Discontinuation of Levetiracetam and Valproic Acid Due to Adverse Effects in Early Post-traumatic Seizure Prophylaxis. Europe PMC [Internet]. 26 de octubre de 2023 [citado 24 de septiembre de 2024];15(10): e47742 Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/38021754>
26. Daneshyar S, Ghiasian M, Moradi S, Khanlarzadeh E. Efficacy of levetiracetam, lamotrigine and sodium valproate on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a double blind randomized clinical trial | Cochrane Library [Internet]. 30 November 2022 [citado 24 de septiembre de 2024] 13(3), 617-622. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02487236/full?highlightAbstract=epilepsy%7Ca%7Ctreatment%7Cin%7Cgeneralis%7Cthe%7Cepilepsi%7Cgeneral%7Cgeneralized%7Cof%7Cgeneralised%7Clevetiracetam>
27. Mbizvo GK, Martin GP, Sperrin M, Bonnett LJ, Schofield P, Buchan I, et al. An international study to investigate and optimise the safety of discontinuing valproate in young men and women with epilepsy: protocol. medRxiv [Internet]; June 17, 2024. [citado 24 de septiembre de 2024].. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.16.24308993v1>

ANEXOS

Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Amanda Mireya Gonzaga Jaya portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106726854**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “**Eficacia de levetiracetam y valproato en epilepsia generalizada infantil: revisión sistemática.**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **15 de enero de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**AMANDA MIREYA
GONZAGA JAYA**

F:.....

Amanda Mireya Gonzaga Jaya
C.I. **0106726854**