



Revisión

Eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada: Una revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of valproic acid compared with levetiracetam in the treatment of generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis

Rubi Angélica Dzul-Toledo¹ y Noé Contreras-González^{2*}

¹ Pasante de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM

² Profesor titular de la carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Introducción. La epilepsia es un síndrome crónico, recurrente y paroxístico, con manifestaciones clínicas variadas que tienen causas diversas. Es un problema de salud frecuente en la población que afecta la calidad de vida de los pacientes. Las crisis epilépticas generalizadas involucran ambos hemisferios cerebrales y tienen su sustrato en un grupo de neuronas del centro-encéfalo; se subdividen en tres subtipos: crisis convulsivas, crisis de ausencias y crisis mioclónicas. Existen diversos medicamentos anticonvulsivantes, siendo el ácido valproico y el levetiracetam dos los más utilizados; no obstante, no hay evidencia suficiente respecto a la eficacia de ambos fármacos. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada a través de una revisión sistemática y un meta-análisis. **Material y Métodos.** Esta revisión se llevó a cabo acorde a los lineamientos de PRISMA mediante una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Lilacs, Scielo y Tesiunam para identificar los artículos relevantes publicados desde 1980 hasta diciembre de 2021. **Resultados.** Un total de 329 artículos fueron identificados, de los cuales 3 cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática y el meta-análisis. Se encontró un efecto similar después de 6 meses de tratamiento con alguno de fármacos analizados para la epilepsia generalizada; no obstante, observamos que después de 12 meses el tratamiento con ácido valproico es 44% más eficaz que el tratamiento con levetiracetam para remitir la epilepsia generalizada (RM=1.44; IC: 1.08-1.92; p=0.01). **Conclusiones.** Nuestros hallazgos sugieren que el ácido valproico es más eficaz que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada; no obstante, se requieren más estudios al respecto.

Palabras clave: Epilepsia generalizada, ácido valproico, levetiracetam, tratamiento

Correspondencia: Noé Contreras-González

E-mail: noe.contreras@zaragoza.unam.mx

Artículo recibido: 18 de octubre de 2022

Artículo aceptado: 1 de junio de 2023

ABSTRACT

Introduction. Epilepsy is a chronic, recurrent and paroxysmal syndrome, with varied clinical manifestations that have diverse causes. It is a frequent health problem in the population that affects the quality of life of patients. Generalized epileptic seizures involve both cerebral hemispheres and have their substrate in a group of neurons in the center of the brain. They are subdivided into three subtypes: seizures, absence seizures, and myoclonic seizures. There are several anticonvulsant drugs, being valproic acid and levetiracetam two the most used; however, there is insufficient evidence regarding the efficacy of both drugs. **Aim.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of valproic acid compared with levetiracetam for the treatment of generalized epilepsy through a systematic review and meta-analysis. **Method.** This review was carried out according to PRISMA guidelines by searching the following databases: PubMed, Scopus, Lilacs, Scielo, and Tesiunam to identify relevant articles published from 1980 to December 2021. **Results.** A total of 329 articles were identified, of which 3 met the eligibility criteria and were included in the systematic review and meta-analysis. A similar effect was found after 6 months of treatment with any of the drugs tested for generalized epilepsy; however, we observed that after 12 months treatment with valproic acid is 44% more effective than treatment with levetiracetam in remitting generalized epilepsy (OR=1.44; CI: 1.08-1.92; p=0.01). **Conclusion.** Our findings suggest that valproic acid is more effective than levetiracetam for the treatment of generalized epilepsy; however, more studies are required in this regard.

Keywords: Generalized epilepsy, valproic acid, levetiracetam, treatment.

Dzul-Toledo RA y Contreras-González N. Eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada: Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2023; 5(1):73-88
DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1.7>



INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un síndrome crónico, recurrente y paroxístico, con manifestaciones clínicas variadas que pueden ser alteraciones sensoriales, sacudidas musculares, manifestaciones electroencefalográficas y de las funciones cerebrales superiores, todas ellas originadas por descargas neuronales desordenadas y excesivas del cerebro, que tienen causas diversas.¹

Se estima que a nivel mundial 50 millones de personas padecen de epilepsia; la prevalencia global es alrededor de 2.9%.² En este sentido, la prevalencia general de la epilepsia a lo largo de la vida es de alrededor de 7.60 por 1000 habitantes y es mayor en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos.³ En los países de Latinoamérica la prevalencia de la epilepsia va de 6.0 a 32.¹ por cada mil habitantes teniendo variaciones según el nivel socioeconómico y servicios de salud de cada país.⁴ En la población mexicana, la epilepsia se presenta de 10 hasta 20 casos por cada 1000 habitantes; y se estima que existen cerca de dos millones de enfermos actualmente.¹ En 2020 la Ciudad de México tenía un registro poblacional de 8,851,000 habitantes, de los cuales 95,000 a 177,000 habitantes vivían con epilepsia.^{2,4} La prevalencia de la epilepsia es mayor en los dos extremos de la vida, con diferencias entre las diversas regiones geográficas.⁵

La trascendencia de la epilepsia como problema de salud pública, no sólo se debe a la invalidez y la mortalidad asociadas, sino también al impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, quien además de no tener garantizado el control médico de sus crisis, se enfrenta al rechazo social por tener un padecimiento crónico. Aunado al estigma se observa discriminación, prejuicio y el rechazo al paciente con epilepsia, incluso el mismo paciente se auto-rechaza, así como la familia y la sociedad.¹

Desde el punto de vista de su causalidad, la epilepsia se divide en: a) Epilepsia primaria, criptogénica o de etiología desconocida con una aparente predisposición hereditaria; b) Epilepsia secundaria a un proceso patológico del sistema nervioso de causa conocida, como hipoxia-isquemia, infección y parasitosis, secuelas de traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, padecimientos cerebrovasculares, alteraciones innatas del metabolismo, neoplasias e intoxicaciones,

entre otras.¹ Desde el punto de vista de su forma clínica de presentación se clasifican de la siguiente manera: a) Crisis parciales o focales, cuyo sustrato es un grupo de neuronas de un área específica de la corteza de un lóbulo o hemisferio cerebral; b) Crisis parciales secundariamente generalizadas; y c) Crisis generalizadas, que tienen su sustrato en un grupo de neuronas del centro-encéfalo (tálamo, hipotálamo y parte superior del mesencéfalo) involucrándose ambos hemisferios cerebrales.^{1,3} Las crisis epilépticas generalizadas, a su vez, se subdividen en tres subtipos: convulsivas (tónicas, clónicas, o tónico-clónicas), no convulsivas (ausencias) y, mioclónicas.¹ Dentro de los factores causales de la epilepsia se encuentran la herencia, el estrés afectivo, la excitación, la privación de sueño, la fiebre, la suspensión del medicamento antiepiléptico, el ciclo menstrual, desvelarse, exposición a luz intensa, ver televisión o videojuegos por tiempo prolongado, la hiperventilación, actividad física extenuante, fatiga, ingestión de bebidas estimulantes, embriaguez alcohólica, el despertar, las primeras horas de la mañana, etc.; factores que deben tomarse en cuenta para las recomendaciones destinadas al manejo terapéutico.¹

El procesamiento de la información en el sistema nervioso se realiza a través de la transmisión sináptica entre las redes neuronales. Existen neurotransmisores excitadores en las redes neuronales cerebrales como el glutamato y el aspartato, además de neurotransmisores inhibidores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Normalmente debe mantenerse un equilibrio entre excitación e inhibición en las redes neuronales cerebrales. Además, el incremento de la neurotransmisión gabaérgica es la base de la acción de varios fármacos antiepilépticos. De esta manera, una crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca desordenada y sin control de un grupo de neuronas cerebrales (foco epileptógeno).¹ El foco epileptógeno en las crisis generalizadas equivale a una pequeña área tridimensional localizada en el centro-encéfalo,⁶ de tal manera que cualquier alteración en el proceso (genético, isquémico, inflamatorio, neoplásico, malformación congénita, etc.) que favorezca la hipersincronización y la excitabilidad, con disminución de la inhibición en las redes neuronales cerebrales, es susceptible de generar crisis epilépticas.¹ Existen distintas hipótesis fisiopatológicas que pueden explicar la génesis y extensión de las descargas epi-

leptógenas, como son: cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal, cambios en los canales iónicos, liberación de aminoácidos excitadores, especialmente glutamato, entre otras.⁷

Para el tratamiento de la epilepsia existe una gran variedad de fármacos. En este sentido, en los últimos 50 años, el ácido valproico ha sido un medicamento anti-epiléptico útil para el tratamiento de las crisis parciales y generalizadas, tanto del tipo ausencias como del tipo tónico-clónicas. Su mecanismo de acción consiste en incrementar la acción inhibitoria del GABA a nivel sináptico. La dosis terapéutica varía de 600 a 2000 mg diarios y uno de sus principales efectos colaterales la teratogenicidad, por lo cual, no se recomienda usarlo en mujeres en edad fértil.^{1,8,9} Por su parte, el levetiracetam es un fármaco antiepiléptico aprobado para su uso desde 1999. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la proteína SV2A de las vesículas presinápticas que, a su vez, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato y aumenta la liberación de neurotransmisores inhibidores como el GABA; es útil para las crisis parciales y generalizadas. La dosis terapéutica varía de 500 a 3000 mg diarios, por lo que se recomienda usarlo especialmente en mujeres en edad fértil. En cuanto a los efectos adversos atribuibles a este fármaco, la mayoría se presentan en el sistema nervioso central.^{10,11}

Dado que no existe evidencia comparativa entre el ácido valproico y el levetiracetam en términos de mecanismo de acción, eficacia, efectos colaterales, costo y accesibilidad a los pacientes para el tratamiento de la epilepsia generalizada, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia del ácido valproico comparada con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada, a través de una revisión sistemática y un meta-análisis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva acorde con los lineamientos de PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),¹² (Apéndice 1), en las siguientes plataformas científicas: PubMed, Scopus, LILACS, SciELO; y una búsqueda en TESIUNAM para identificar los artículos y tesis relevantes, publicados desde 1980 hasta diciembre de 2021. Las palabras clave empleadas para ello fueron: (epilep-

sia generalizada, niños, adolescentes y adultos, ácido valproico, levetiracetam, tratamiento): ("generalized epilepsy AND valproic acid and levetiracetam"), (epilepsy OR generalized idiopathic epilepsy OR epilepsy absence type OR myoclonic youth epilepsy) AND ("english OR spanish ") AND (child OR adolescent OR all adult OR young adult OR adult); considerando la siguiente pregunta de investigación acorde con el acrónimo PICOS (Población, Intervención, Comparación, Resultados <Outcomes> y tipo de Estudios <Studies>):

P: población: pacientes con epilepsia generalizada recién diagnosticada.

I: intervención: tratamiento con ácido valproico a dosis convencionales con seguimiento de 6 meses a 12 meses.

C: comparador: levetiracetam a dosis convencionales.

O: Resultados esperados (outcomes): mejoría de la epilepsia y control adecuado de las crisis a 6 y 12 meses.

S: tipos de estudios: ensayos clínicos controlados y/o aleatorizados.

Una vez realizada la búsqueda, se realizó la revisión títulos y resúmenes de todos los registros para identificar las publicaciones potencialmente incluíbles en la revisión y se procedió a recuperar los textos completos para una revisión detallada, considerando los criterios de selección.

Criterios de selección

Se incluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: 1) ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados; 2) realizados en pacientes con epilepsia, sin distinción de género o edad; 3) tratamiento anti-epiléptico con ácido valproico en comparación con levetiracetam; 4) que midieran los resultados del tratamiento con ácido valproico y con levetiracetam; 5) publicados en inglés y español.

Se excluyeron los artículos de revisión o meta-análisis y los estudios clínicos realizados con otra orientación metodológica (serie de casos, estudio piloto, etc.) y los estudios no disponibles en texto completo.

Valoración del riesgo de sesgo

Una vez seleccionados los estudios de la revisión, cada documento fue sometido a una valoración de riesgo de



sesgo, utilizando el instrumento ROBINS-II para la valoración de ensayos clínicos aleatorizados y el software Review Manager 5.4.1 de la colaboración Cochrane. Este instrumento considera los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección); ocultamiento de la asignación (sesgo de selección); cegamiento de participantes y personal (sesgo de pertinencia); cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección); datos de resultados incompletos (sesgo de deserción); informes selectivos (sesgo de informes) y otros sesgos.

Extracción de datos

De todos los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos: 1) apellido del primer autor, 2) año de publicación, 3) tipo de estudio, 4) características de la población de estudio, 5) tamaño de la muestra, 6) duración del tratamiento con levetiracetam y con ácido valproico y 7) resultados del efecto de los tratamientos sobre el control adecuado de las crisis.

La selección, valoración del riesgo de sesgo y la extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo de manera independiente por dos revisores (CGN y DTRA), las discrepancias fueron discutidas por los mismos revisores. Finalmente, la inclusión y exclusión de artículos se acordó por consenso.

Análisis estadístico

Para estimar el efecto del ácido valproico comparado con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada se empleó un modelo estadístico de efectos aleatorios, el cual toma en cuenta la heterogeneidad intra e inter estudios. La heterogeneidad se evaluó con la prueba I^2 , considerando un valor de $I^2 > 50\%$ como heterogeneidad considerable. Asimismo, se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de cada estudio sobre el efecto general. Para ello se realizaron todos los meta-análisis quitando un estudio a la vez. Se consideró como significancia estadística el valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Review Manager versión 5.4.1 de la colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda empleada se identificaron 329 estudios y después de excluir duplicados se revisaron títulos y resúmenes de 313 registros, de los cuales se excluyeron 273, quedando 40 estudios que se

revisaron de texto completo para la selección definitiva. Después de la revisión minuciosa de los textos completos se excluyeron 37 estudios (Apéndice 2) que no cumplieron con los criterios de selección. Finalmente, sólo tres estudios cumplieron con los criterios de establecidos para la revisión sistemática y el meta-análisis (Figura 1).

Los tres estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 945 pacientes de diferentes edades con epilepsia generalizada, a quienes se les administraron de 25 mg/kg/día a 2000 mg/día de ácido valproico o de 40 mg/kg/día a 3000mg/día levetiracetam, durante 6 a 12 meses. 13-15 Las características de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática y meta-análisis se muestran en el Cuadro 1. Las Figuras 2 y 3 presentan los resultados de la valoración de riesgo de sesgo, observándose que este es elevado.

También se realizó el análisis cuantitativo (meta-análisis), considerando los 3 estudios ya que reportan cuatro tamaños de efecto (2 a 6 meses y 2 a 12 meses de seguimiento). Se incluyeron 2 publicaciones para la estimación del tamaño del efecto del ácido valproico vs. levetiracetam a 6 meses (Tabrizi, et al. 2019; Trinka, et al. 2013). Encontramos que después de 6 meses ambos fármacos ejercen un efecto similar (remisión) sobre la epilepsia generalizada (Figura 4).

Para la estimación del tamaño del efecto de ácido valproico en comparación con levetiracetam sobre la epilepsia generalizada después de 12 meses de tratamiento, realizamos un meta-análisis en el que se incluyeron 2 publicaciones (Marson, et al. 2021; Trinka, et al. 2013). Observamos que el tratamiento con ácido valproico es 44% más eficaz que el tratamiento con levetiracetam para remitir la epilepsia generalizada (RM=1.44; IC: 1.08-1.92; $p=0.01$) (Figura 5).

DISCUSIÓN

La epilepsia es un síndrome crónico, recurrente y paroxístico, con manifestaciones clínicas variadas que tienen causas diversas. Es un problema de salud frecuente en la población, que afecta la calidad de vida de los pacientes.¹ Las crisis epilépticas generalizadas involucran ambos hemisferios cerebrales por lo que implican una serie de complicaciones como problemas de aprendizaje y broncoaspiración, además de incrementar el riesgo caídas, lesiones y mordidas au-

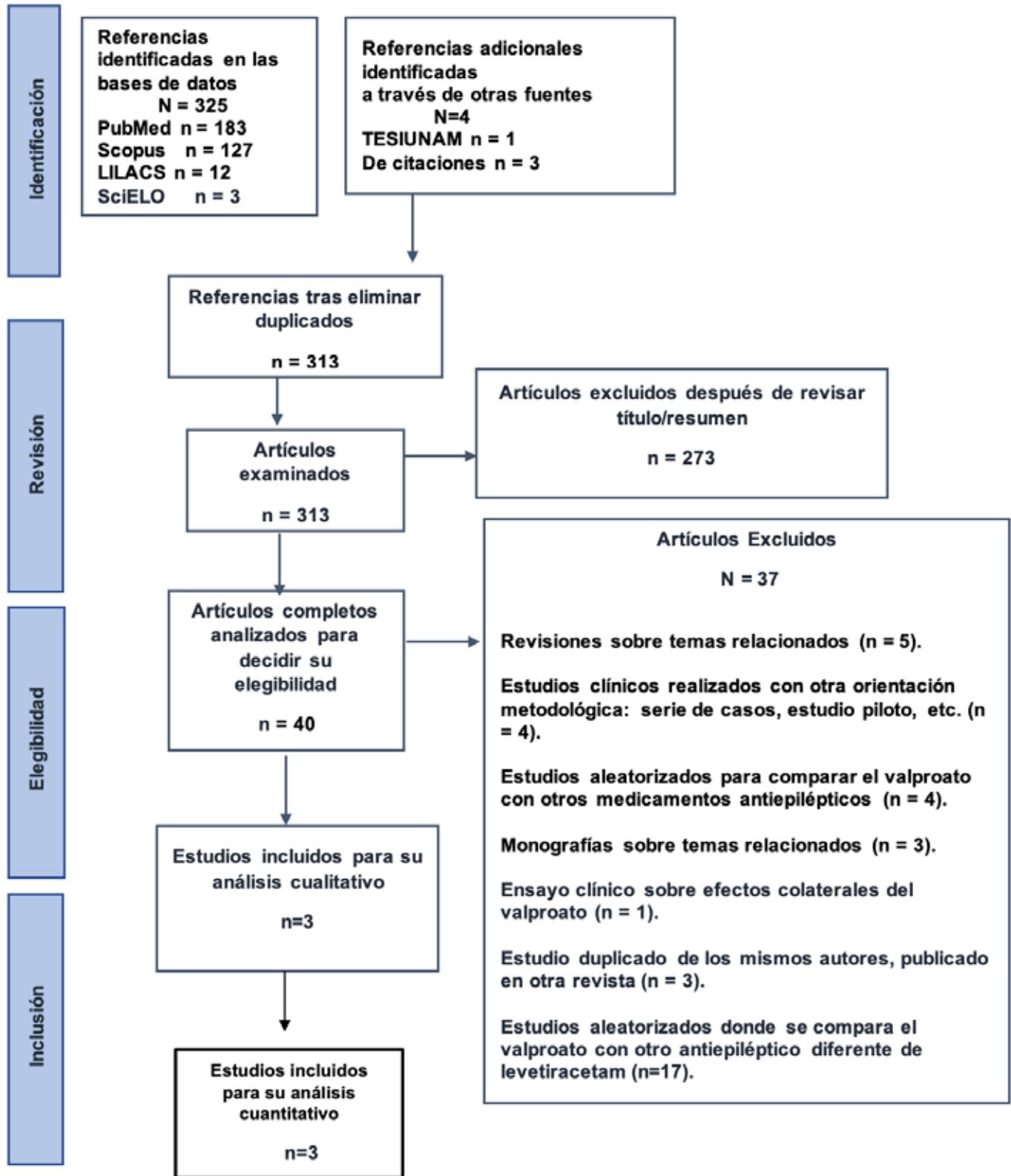


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios para la revisión sistemática y el meta-análisis



Cuadro 1. Características de los estudios Incluidos en la revisión

Autor, Año, País.	Diseño estudio	Población	Tipo epilepsia	Intervención/ Dosis	N	Comparador/ Dosis	N	Seguimiento	Resultados	Conclusión
Trinka <i>et al.</i> , 2013. ¹⁴ Reino Unido y 23 países más.	Controlado, aleatorizado	Jóvenes, adultos y adultos mayores	Crisis generalizadas	Valproato / 500 a 2000 mg/día	232	Levetiracetam / 500 a 3000 mg/día	226	12 meses Febrero 2005- octubre 2007 Estudio KOMET	Porcentaje de remisión 6 meses 12 meses Valproatos 73.02% 68.3% n 169 158 Levetiracetam 66.0% 61.7% n 149 140	Ambos antiepilépticos fueron igualmente eficaces para el tratamiento de las crisis generalizadas.
Tabrizi <i>et al.</i> , 2019. ¹⁵ Irán.	Abierto, controlado, no aleatorizado	Jóvenes, adultos y adultos mayores	Crisis generalizadas	Valproato / 500 a 1500 mg/día	50	Levetiracetam / 500 a 2000 mg/día	40	6 meses Mayo 2018 – abril 2019	Porcentaje de remisión 6 meses Valproatos 86% n 43 Levetiracetam 89% n 36	Ambos antiepilépticos fueron igualmente eficaces para el tratamiento de las crisis generalizadas.
Marson <i>et al.</i> , 2021. ¹² Reino Unido	Abierto, controlado, aleatorizado	Niños, adolescentes, jóvenes, adultos y adultos mayores	Crisis generalizadas	Valproato / Niños 25 mg/kg/día; Adolescentes y adultos 1000 mg/día	201	Levetiracetam / Niños 40 mg/kg/día; Adolescentes y adultos 1000 mg/día	196	12 meses Abril 2013 - agosto 2016 Estudio SANAD II	Porcentaje de remisión 12 meses Valproatos 36% n 72 Levetiracetam 26% n 51	El valproato es superior al levetiracetam para el control de la epilepsia generalizada.

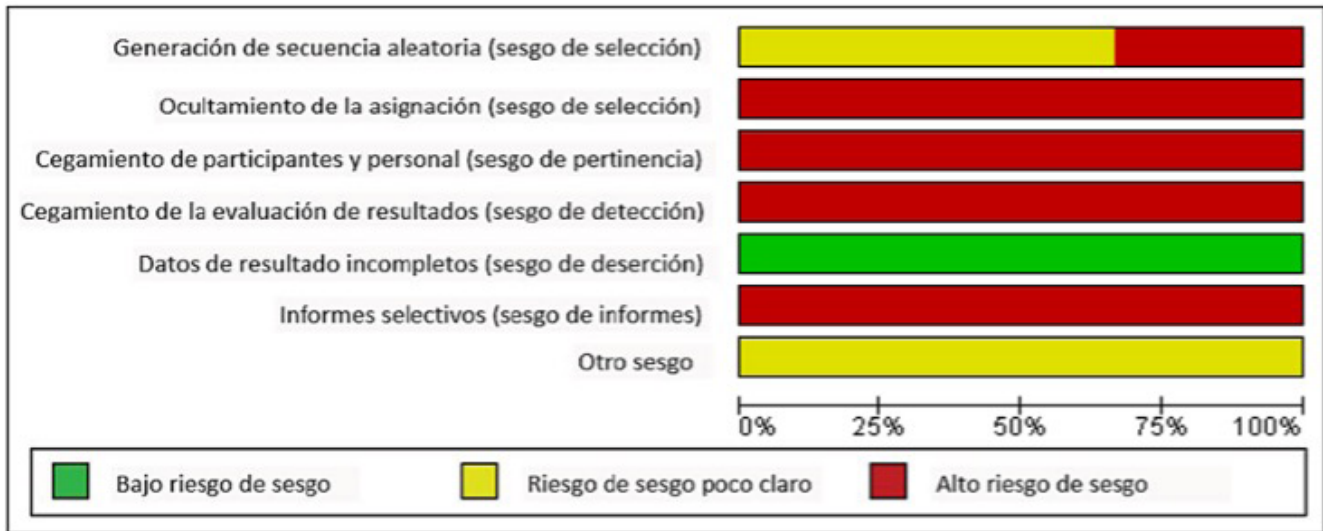


Figura 2. Valoración general de riesgo de sesgo.

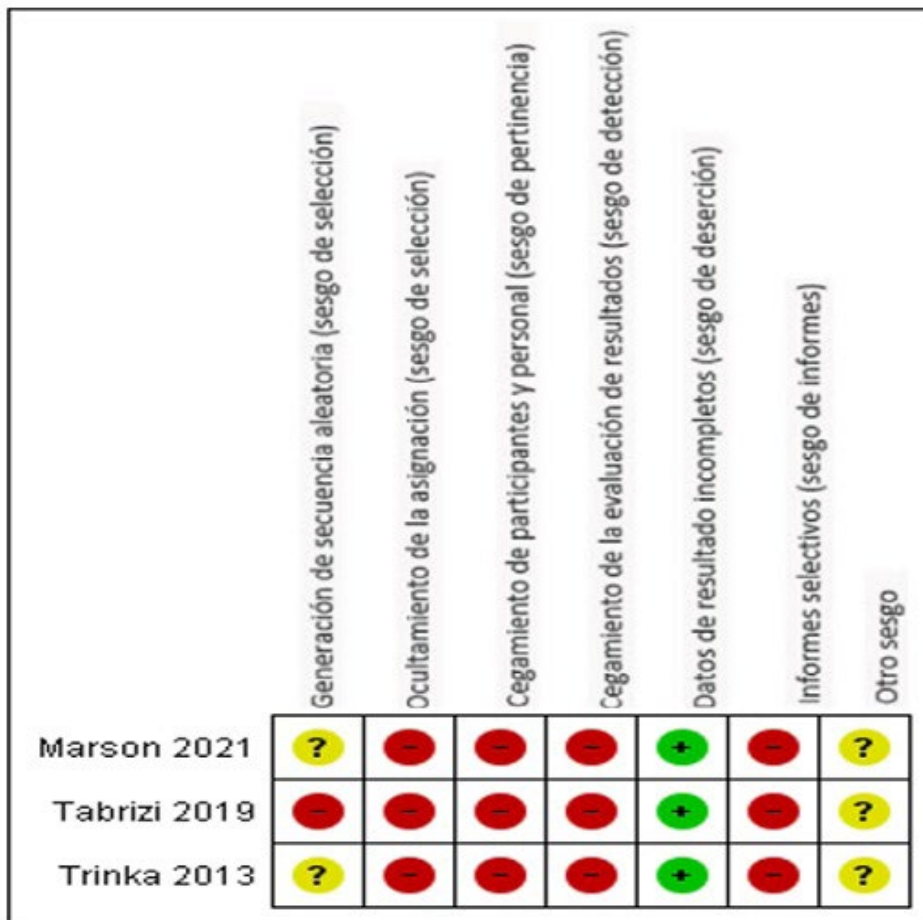


Figura 3. Valoración del riesgo de sesgo de cada uno de los artículos incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

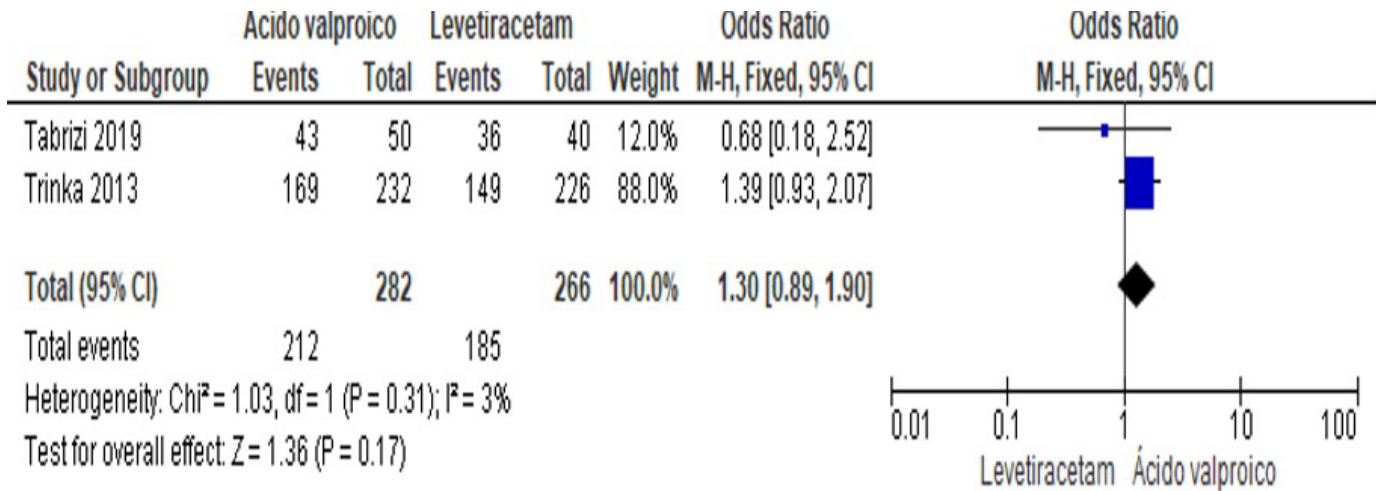


Figura 4. Efecto del ácido valproico en comparación con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada, después de 6 meses.

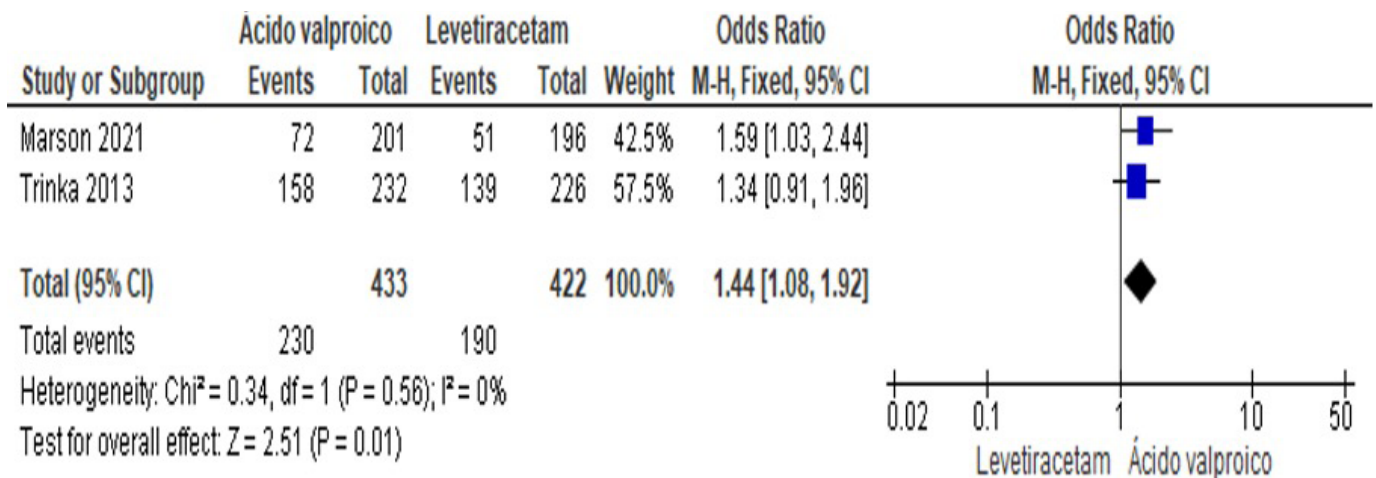


Figura 5. Efecto del ácido valproico en comparación con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada, después de 12 meses.

toinfligidas en quienes padecen epilepsia.⁷ Existe una cantidad considerable de fármacos para el tratamiento de la epilepsia generalizada; no obstante, no existe evidencia suficiente para determinar cuál posee la mayor eficacia.^{5,6} Es por ello que el objetivo de nuestra revisión sistemática y este meta-análisis fue evaluar la eficacia del ácido valproico en comparación con levetiracetam para el tratamiento de crisis epilépticas generalizadas. Los 3 ensayos clínicos incluidos apuntan a que el ácido valproico posee una eficacia mayor que levetiracetam; sin embargo, esto sólo ocurre a largo plazo, como sugiere el meta-análisis en que se compara la eficacia de ambos fármacos después de 12 meses de tratamiento. Esto implica que el ácido valproico podría ser más efi-

caz para tratamientos prolongados ya que después de 6 meses de tratamiento la eficacia de los dos fármacos en cuestión es similar. Nuestros resultados coinciden con lo observado en otros estudios, en los cuales se sugiere que el ácido valproico es el tratamiento de elección para el tratamiento de las crisis generalizadas, especialmente si son tónico-clónicas.¹⁶⁻²⁰ Además de ello, se ha observado que el ácido valproico es mejor tolerado por el organismo y su costo es menor que el de levetiracetam, por lo cual es altamente recomendable su uso en pacientes con epilepsia generalizada.¹² Por otro lado, el levetiracetam es seguro para su uso en mujeres en edad fértil e incluso puede ser administrado en mujeres embarazadas, y sólo se requiere ajustar la dosis dados

los cambios fisiológicos de la gestación; en contraste con el ácido valproico, cuyo uso no es recomendable en mujeres en edad fértil y menos aún durante el embarazo debido a los efectos teratogénicos asociados a su administración.²¹ Nuestros resultados muestran una mayor eficacia del ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia generalizada en comparación con levetiracetam; sin embargo, es necesario realizar más estudios similares con un seguimiento a largo plazo > 1 año para confirmar los hallazgos.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que el ácido valproico es más eficaz que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada, lo que, aunado a su mejor tolerabilidad y costo accesible, lo convierten en un fármaco ideal para el tratamiento a largo plazo. No obstante, se requieren más estudios al respecto.

LIMITACIONES

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática y meta-análisis presentan un alto riesgo de sesgo, por lo cual los resultados deben interpretarse con cautela. Además, la limitada evidencia no permite concluir sobre la eficacia del ácido valproico en comparación con levetiracetam para el tratamiento de epilepsia generalizada, por lo cual es imperativa la realización de más estudios similares a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. Contreras-González N, Contreras-García MG. Epilepsia. En: Aburto LIA, Freyre GJ editores. Principales problemas de salud pública en México. Ciudad de México, FES Zaragoza UNAM: 2018; p.343-367.
2. Bistre-Tajfed M, Vázquez-Alfaro R. Epilepsia en el embarazo. Arch Neuroci Mex. 2013; 18(2): 82-91.
3. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020; 54:185-191.

4. Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. Anales Médicos. 2020; 65 (3): 224-232.

5. Rivera-Castaño L, Gómez-Durán R., Berumen-Jaik J, Romero-Ocampo L, Reséndiz-Aparicio JC. Guía clínica: Manejo farmacológico de la epilepsia en el anciano. Rev Mex Neuroci. 2020; 21(Suppl1):12-18.

6. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Terapéutica de la Epilepsia. Punto Farmacológico. 2021; 149:1-42.

7. Salas-Puig J, Sopelana D, Quintana M, Seijo-Raposo I, Abaira L, Fonseca E, Santamarina E, Toledo M. Calidad de vida en pacientes adultos con epilepsia generalizada idiopática. Estudio EPILAK. Rev Neurol. 2021;72 (06):195-202.

8. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE. Valproic acid and epilepsy: From molecular mechanisms to clinical evidences. Current Neuro. 2019; 17(10), 926–946.

9. Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. Farm Hosp. 2015; 39(2):92-101.

10. Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, Bandala C, Zamudio SR, Gómez-Manzo S, Hernández-Ochoa B, Mendoza-Torreblanca JG, *et al.* Levetiracetam mechanisms of action: From molecules to systems. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2022;15(4):475.

11. Yang L, Dong XZ, Cui XH, Liu JM, Liu WN, Zhang L. Comparison of the efficacy and safety of levetiracetam and phenytoin in the treatment of established status epilepticus: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2021; 89:422-429.

12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg. 2010; 8(5):336-341.

13. 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.* 2021; 25(75): 1–134.

14. Trinká E, Marson AG, Van-Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallelgroup, 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 Neurosur Psyc.* 2013; 84(10):1138–1147.

15. Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei P, Cheraghmakani H, Alizadeh-Navaei R. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active controlled trial. *Epilep Res.* 2019; 157(106214):1-4.

16. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;4(4):CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub4.

17. Tang L, Ge L, Wu W, Yang X, Rui P, Wu Y, et al. Lamotrigine versus valproic acid monotherapy for generalised epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Seizure.* 2017; 51, 95–101.

18. Campos MSA, Ayres LR, Morelo MRS, Siane Morelo MR, Marques Carizio FC, Leira Pereira LR. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm.* 2018; 1-10.

19. Lattanzi S, Trinká E, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia.* 2019. 60(11): 2245–2254.

20. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):1-32.

21. Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.pub3.

Apéndice 1. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de los criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	CARÁTULA
RESUMEN			
Resumen es- tructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	1
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	3
MATERIAL Y MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	5
Criterios de ad- misibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6



Apéndice 1. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de los criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	9
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	11
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	11
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	10
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	11
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	11
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	10 y 12
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	11

Apéndice 1. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de los criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	11
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	10 y 12
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	12, 13 y 14
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	12, 13 y 14
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	10 y 12
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	15
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	15
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	15
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	Se financió con recursos propios de los investigadores.



Apéndice 2. Estudios excluidos que no cumplieron los criterios de elegibilidad

Referencia	Motivo de exclusión
1. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, Perucca A. Multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy The Italian TDM Study Group in Epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2000; 41(2):222-230.	Valoran niveles séricos de medicamentos antiepilépticos.
2. Gram L, Bentsen KD. Controlled and Comparative Trial of Valproate in Europa and Asia. <i>Epilepsia</i> . 1984; 25(Suppl1): S32-S39.	Es una revisión en Europa y Asia.
3. Ramsay RE. Controlled and comparative trials with valproate: United States: International league against Epilepsy. Reven Press 1984; 25(Suppl 1): S40-3.	Es una revisión en Estados Unidos.
4. Herranz JL, Arteaga R, Adín J, Armijo JA. Conventional and sustained-release valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a randomized and crossover study comparing clinical effects, patient preference and pharmacokinetics. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2006; 62(10):805-15.	Estudio administrativo sobre la liberación prolongada del valproato.
5. Schreiner A, Stollhoff K, Ossig W, Unkelbach S, Lürer W, Bogdanow M, et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2009;119(5):304-12.	Estudio multicéntrico comparado con topiramato
6. Koch-Weser J, Browne TR. Drug therapy: Valproic acid. <i>N Engl J Med</i> . 1980;302(12):661-666. doi: 10.1056/NEJM198003203021204.	Es una monografía
7. Treiman DM. Efficacy and safety of antiepileptic drugs: a review of controlled trials. <i>Epilepsia</i> . 1987;28 Suppl 3:S1-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb05771.x.	Es una revisión de medicamentos antiepilépticos
8. Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. <i>Epilepsy Behav</i> . 2003;4(6):659-66. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.033.	Ensayo clínico comparado con otros antiepilépticos.
9. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. <i>Epilepsy Res</i> . 1997;26(3):423-432. doi: 10.1016/s0920-1211(96)01007-8.	Es un estudio de sustitución comparado con otros antiepilépticos.
10. Biton V, Levisohn P, Hoyle S, Vuong A, Hammer AE. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. <i>J Child Neurol</i> . 2003;18(2):133-139. doi: 10.1177/08830738030180021701.	Estudio doble ciego comparado con otros antiepilépticos.
11. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. <i>CNS Drugs</i> . 2002;16(10):695-714. doi: 10.2165/00023210-200216100-00004.	Estudio no aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
12. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2005;46 Suppl 9:112-116. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00322.x.	Es una guía.
13. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. Review Article <i>CNS Drugs</i> 2002; 16 (10): 695-714	Artículo duplicado

Apéndice 2. Estudios excluidos que no cumplieron los criterios de elegibilidad

Referencia	Motivo de exclusión
14. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. <i>Epilepsia</i> 2005; 46(supl9):125-32.	Es una revisión de ensayos antiepilépticos
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2007;369(9566):1016-26.	Es un estudio duplicado.
16. Haigh D, Forsythe WI. The treatment of childhood epilepsy with sodium valproate. <i>Med. Child Neurol.</i> 1975;17(6):743-748.	Es un estudio de casos.
17. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. <i>Epilepsy Behav.</i> 2007 Jun;10(4):547-52. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.03.003.	Es un estudio piloto de antiepiléptico.
18. Johnston D. Valproic acid: update on its mechanisms of action. <i>Epilepsia</i> . 1984;25 Suppl 1:S1-4. doi: 10.1111/j.1528-1157.1984.tb05630.x.	Estudio sobre hipótesis de antiepiléptico.
19. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 1995;37(2):97-108. doi: 10.1111/j.1469-8749.1995.tb11978.x.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
20. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1985;48(7):639-44. doi: 10.1136/jnnp.48.7.639.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
21. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Jacoby A, Shackley P, Smith DF, Tudur-Smith C, Vanoli A, Williamson PR. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. <i>Health Technol Assess.</i> 2007;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134. doi: 10.3310/hta11370.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
22. Park KM, Kim SH, Nho SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, Kim SE. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. <i>J Clin Neurosci.</i> 2013;20(8):1079-82. doi: 10.1016/j.jocn.2012.10.020.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
23. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). <i>Dev Med Child Neurol.</i> 1982;24(6):830-6.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
24. Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS De Almeida. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. <i>Indian Pediatr.</i> 1996;33(7):549-55.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
25. Wilder BJ, Ramsay RE, Murphy JV, Karas BJ, Marquardt K, Hammond EJ. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. <i>Neurology.</i> 1983;33(11):1474-6. doi: 10.1212/wnl.33.11.1474.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.

Apéndice 2. Estudios excluidos que no cumplieron los criterios de elegibilidad

Referencia	Motivo de exclusión
26. Machado RA, García VF, Astencio AG, Cuartas VB. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. <i>Seizure</i> . 2013;22(10):846-855. doi: 10.1016/j.seizure.2013.07.006.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
27. Marson AG, Williamson PR, Taylor S, Maguire M, Chadwick DW. Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy for early epilepsy and single seizures. <i>Neurology</i> . 2006;67(10):1872-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000244421.73986.09.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
28. Glauser-TA, Cnaan-A, Shinnar-S, Hirtz-DG, Dlugos-D, Masur D, Clark-PO, Capparelli-EV, Adamson- P.C. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy, Childhood Absence Epilepsy Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 2010;362(9):790-9.	Estudio clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
29. Coppola-G, Auricchio-G, Federico-R, Carotenuto-M, Pascotto-A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. <i>Epilepsia</i> . 2004; 45(9):1049-53.	Estudio clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
30. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, Reynolds EH. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 1995 Jan;58(1):44-50. doi: 10.1136/jnnp.58.1.44.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
31. De-Silva-M, MacArdle-B, McGowan-M, Hughes-E, Stewart-J, Neville-BG, Johnson AL, Reynolds-EH. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. <i>Lancet</i> . 1996;347(9003):709-13.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
32. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L; LAM-SAFE Study Group. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. <i>Seizure</i> . 2005;14(8):597-605. doi: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
33. Privitera-MD, Brodie-MJ, Mattson-RH, Chadwick-DW, Neto-W, Wang-S. EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2003; 107(3):165-75.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
34. Wheless-JW, Neto-W, Wang-S. EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. <i>J Child Neurol</i> . 2004;19(2):135-41.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
35. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. <i>Neurology</i> . 1982;32(2):157-63. doi: 10.1212/wnl.32.2.157.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
36. Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. <i>Epilepsy Behav</i> . 2003;4(6):659-66. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.08.033.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
37.- Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez F, Tofighy A, Werhahn KJ., et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: Subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. <i>BMC. Neuro</i> . 2016;16(1):1-12.	Ensayo clínico aleatorizado, duplicado en su publicación.