



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA MÉDICO CIRUJANO



“LA EFICACIA DEL ÁCIDO VALPRÓICO COMPARADO CON LEVETIRACETAM EN EL
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA GENERALIZADA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS”.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

P R E S E N T A:

DZUL TOLEDO RUBI ANGÉLICA

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR DE TESIS: DR. NOÉ CONTRERAS GONZÁLEZ

ASESOR: DR. VÍCTOR MANUEL MACÍAS ZARAGOZA

ASESOR: DR. JOSÉ FERNANDO ARELLANO COBIAN

SINODAL: DRA. IRMA ARACELI ABURTO LÓPEZ

SINODAL: SOTERO ALEJANDRO ZARCO VILLAVICENCIO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA MÉDICO CIRUJANO



“LA EFICACIA DEL ÁCIDO VALPRÓICO COMPARADO CON LEVETIRACETAM EN
EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA GENERALIZADA: UNA REVISIÓN
SISTEMATICA Y METAANALISIS”.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA

PRESENTA:

DZUL TOLEDO RUBI ANGÉLICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. NOÉ CONTRERAS GONZÁLEZ

ASESOR:

DR. JOSÉ FERNANDO ARELLANO COBIAN

AVALADO POR: DR. VÍCTOR MANUEL MACÍAS ZARAGOZA

JEFE DE LA CARRERA MÉDICO CIRUJANO

CIUDAD DE MÉXICO DICIEMBRE 2022

DEDICATORIA

Dedico y agradezco este trabajo a mi madre Ana Angelica Toledo Sánchez, padre José Manuel Dzul Aranda, hermanos: Vanessa Guadalupe Dzul Toledo, José Manuel Dzul Toledo, Jesús Dzul Toledo a mis abuelitas: Ana María Sánchez Ibarra, María Guadalupe Aranda de la Paz a mis tíos paternos: Miguel Dzul Aranda, Mónica de la Cruz, primos, a Jason Bisanz por estar conmigo este año difícil en mi vida apoyándome en lo que más puede, al Dr. Noé Contreras González por su asesoría y estar conmigo en los momentos más delicados de mi vida, al profesor Roberto que falleció, pero creyó en mí antes de entrar a la carrera, a la Dra. Silvia, Dra. Sarahi Hernández Pacheco a todos esos doctores que estuvieron conmigo y salvaron mi vida cuando estuve grave de COVID-19, a mi mejor amigo Jonatan Méndez Lumbreras que falleció por la meta de ser médico por tener insuficiencia renal, a Debora, a las doctoras y doctores que creyeron en mí, a las personas que conocí en la facultad, fuera de ésta y que fueron mis grandes amigos que creyeron en mí como Karmen Urbina y otros, a mis amigos que murieron de COVID-19 y a Dios: que siempre está conmigo. Nunca me voy a rendir y siempre luchare por mis metas así es, así será.

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

ÍNDICE

I.- Resumen	1
II.- Introducción	2
III.- Marco Teórico	3
IV.- Planteamiento del problema	10
V.- Justificación.	10
VI.- Objetivo	10
VII.- Material y Método	11
VIII.- Resultados	16
IX.- Discusión	21
X.- Conclusiones	22
XI.- Referencias Bibliográficas	23
XIII.- Anexos	25

I.- 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.

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 metaanálisis.

Material y Métodos: El estudio se llevó a cabo acorde a los lineamientos de PRISMA mediante una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, SCOPUS, LILACS, SCIELO, TESIUNAM, para identificar los artículos relevantes publicados desde 1980 hasta diciembre de 2021.

Resultados: Un total de 329 artículos fueron identificados, y 3 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad, para la revisión sistemática y el metaanálisis. Dichos estudios fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados que tomaron en cuenta 945 pacientes de todas las edades con crisis epilépticas generalizadas, que fueron tratados con ácido valproico en comparación con levetiracetam, a dosis convencionales, seguidos durante 6 meses a un año. Se encontró que el ácido valproico es mejor o igual de eficaz que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada.

Conclusión: El ácido valproico es superior en efectividad, mejor tolerado y más económico que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada.

Palabras Clave: epilepsia generalizada, niños, adolescentes y adultos, ácido valproico, levetiracetam, tratamiento.

II.- INTRODUCCIÓN

Esta es una investigación poco común, por lo cual explicaré en qué consiste una revisión sistemática y un metaanálisis:

Una revisión sistemática es una investigación de tipo secundario, debido a que toma la información de reportes primarios (experimentales u observacionales) orientados a una pregunta específica, resumiéndola y analizándola. Tiene dos modalidades, una de tipo cualitativo llamada exclusivamente revisión sistemática, y una de tipo cuantitativo denominada metaanálisis.¹

En la actualidad, las revisiones sistemáticas han cobrado gran relevancia debido a que permiten responder preguntas sobre la efectividad de un tratamiento, diagnóstico o pronóstico de alguna enfermedad y, dado que resultan de la compilación estructurada de toda la información disponible, ofrecen evidencia útil para la toma de decisiones clínicas y son materia prima para la elaboración de las guías de práctica clínica sobre los principales padecimientos.²

En mi caso, realicé la tesis en investigación en la FES Zaragoza al desarrollar el proyecto: “La eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada: una revisión sistemática y metaanálisis”.

A continuación, reporto el proceso desarrollado para mostrar el estado del arte sobre el tema planteado.

III.- MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

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, originadas por descargas neuronales desordenadas y excesivas del cerebro y que tienen causas diversas.³

Una crisis epiléptica es un estado transitorio de síntomas y signos debidos a una actividad neuronal excesiva y sincrónica cerebral; estas crisis epilépticas son similares en cada paciente; mientras que la epilepsia es un desorden cerebral caracterizado por la predisposición a generar crisis epilépticas recurrentes y las consecuencias neurobiológicas, psicológicas, cognitivas y sociales de esta enfermedad.³

En consecuencia, la epilepsia es un padecimiento complejo y multifactorial, estando involucrados en su génesis varios sistemas de neurotransmisión donde todavía hace falta recorrer un amplio terreno en la investigación.³

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que a nivel mundial 50 millones de personas padecen de epilepsia; con base en la población actual, la prevalencia global es alrededor de 2.9%.⁴ En este sentido, la prevalencia general de la epilepsia a lo largo de la vida es de alrededor de 7.60 por 1000 habitantes (IC del 95%: 6.17 a 9.38) y es mayor en los países de ingresos bajos y medianos (8.75 por 1000; IC del 95%: 7.23 a 10.59) que en los casos de países de ingresos altos (5.18 por 1000; IC del 95%: 3,75 –7.15).⁵

En los países de Latinoamérica la prevalencia de la epilepsia va de 6.0 a 32.1 por cada mil habitantes, de acuerdo con el estudio publicado en el año 2000, teniendo variaciones según el nivel socioeconómico y servicios de salud de cada país.⁶

En la población mexicana, la epilepsia se presenta de 10 hasta 20 casos por 1000 habitantes; existen cerca de dos millones de enfermos actualmente.³ La Ciudad de México tiene un registro poblacional de 8,851,000 habitantes, lo que implica que viven entre 95,000 y 177,000 habitantes con epilepsia.⁴

La prevalencia de la epilepsia es mayor en los dos extremos de la vida, en la infancia y en la senectud, con diferencias entre las diferentes regiones geográficas.⁷

La trascendencia de la epilepsia como problema de salud pública, no se debe a la invalidez ni a la mortalidad que causa, sino al deterioro de la calidad de vida del paciente, al no tener garantizado el control médico de sus crisis, agregándose el rechazo social por tener un padecimiento crónico. Junto con el estigma viene la discriminación, el prejuicio y el rechazo que se produce del paciente hacia sí mismo, de la familia y la sociedad hacia el paciente; en efecto, la epilepsia afecta la calidad de vida del paciente y su familia.³

En investigaciones realizadas en niños y adolescentes epilépticos en México, se observó que la calidad de vida, medida en términos de conducta, control de las crisis epilépticas, asistencia a la escuela, aprendizaje escolar, relación y aceptación familiar y social, fue mala durante el primer año, tendiendo a mejorar en lo venidero.³

En ese sentido, el fracaso escolar, los trastornos de aprendizaje y las alteraciones de conducta son más frecuentes en el niño epiléptico que en la población general. Los factores que condicionan lo anterior son muy heterogéneos e incluyen: factores propios de la epilepsia (edad de comienzo, tipo de crisis, etiología, respuesta al tratamiento y efectos adversos cognitivos y conductuales de los medicamentos) y factores psicosociales (el estigma o discriminación social, el estilo sobreprotector de los padres y educadores, el ausentismo escolar del paciente, la baja autoestima y la tendencia al aislamiento social, el acoso escolar, el abandono escolar y la falta de programas psicopedagógicos de apoyo).³

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones de la epilepsia, a continuación, solo se incluirán dos, que considero son importantes para el trabajo que nos compete:

1) Por su causalidad y, la otra, 2) Por la forma de presentarse clínicamente. Las cuáles se desarrollan a continuación:

1) Desde el punto de vista de su causalidad, la epilepsia se divide en:

a) Epilepsia primaria, criptogénica o de etiología desconocida; o sea, la epilepsia no va precedida u ocasionada por otro padecimiento y solo existe una aparente predisposición hereditaria.³

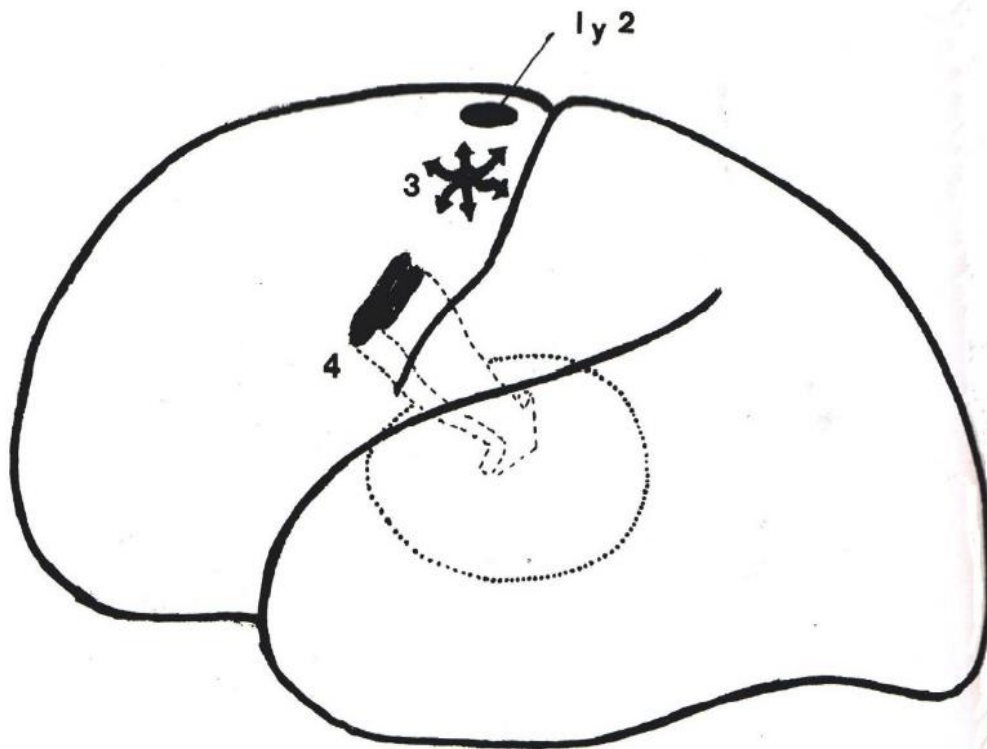
b) Epilepsia secundaria a un proceso patológico del sistema nervioso de causa

conocida, como hipoxia-isquemia, infección y parasitosis, secuelas de traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, padecimientos cerebrovasculares, alteraciones innatas del metabolismo, neoplasias e intoxicaciones, entre otras.³

2) Desde el punto de vista de su forma clínica de presentación se clasifican de la siguiente manera:³ (Figura 1)

- a) Crisis parciales o focales, cuyo sustrato es un grupo de neuronas de un área específica de la corteza de un lóbulo o hemisferio cerebral³;
- b) Crisis parciales secundariamente generalizadas³; y
- c) Crisis generalizadas, que tienen su sustrato en un grupo de neuronas del centro-encéfalo (tálamo, hipotálamo y parte superior del mesencéfalo) y de allí se involucran ambos hemisferios cerebrales. Las crisis epilépticas generalizadas (nuestro objeto de estudio), a su vez, se subdividen en tres subtipos³:
 - Convulsivas (tónicas, clónicas, o tónico-clónicas),
 - No convulsivas (ausencias) y,
 - Mioclónicas³.

LAS EPILEPSIAS



1.- Descarga localizada, se agota.

2.- Descarga localizada, persiste semanas o meses.

3.- Descarga que irradia a zonas corticales vecinas.

4.- Descarga que invade centroencéfalo y se generaliza.

Figura 1.- Las crisis epilépticas

Fuente: Contreras GN y Contreras GM. Principales Problemas de Salud Pública en México (Ref. 3).

FACTORES CAUSALES

La herencia es un factor importante para que se tenga epilepsia, así lo atestiguan diversas investigaciones de agregación, que muestran que la epilepsia entre los parientes de pacientes epilépticos es significativamente más frecuente que en grupos controles y población general. Además, se han identificado genes relacionados a variedades de epilepsia como la epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia de ausencias de la niñez y la epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas.³

Existen otros factores que pueden desencadenar las crisis epilépticas, entre ellos destacan 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.; por lo que habrá que tenerlos en cuenta en las recomendaciones para el manejo terapéutico.³

FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

El procesamiento de la información en el sistema nervioso se realiza a través de la transmisión sináptica entre las redes neuronales.³

Existen neurotransmisores excitadores en las redes neuronales cerebrales como el glutamato y el aspartato, así como neurotransmisores inhibidores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Normalmente debe mantenerse un equilibrio entre excitación e inhibición en las redes neuronales cerebrales.³ Además, el incremento de la neurotransmisión Gabaérgica es la base de la acción de varios fármacos antiepilépticos.³ De tal manera que, una crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca desordenada y sin control de un grupo de neuronas cerebrales (foco epileptógeno).³

Por tal motivo, el foco epileptógeno en las crisis generalizadas, que equivale a una pequeña área tridimensional localizada en el centro-encéfalo, de la cual parten potenciales propagados que recorren distancias variables en todas direcciones y sentidos, simulando una esfera irregular diminuta, cuyos límites corresponden a un frente de onda en período refractario ya sea absoluto y/o relativo, que le impide su expansión más allá de sus fronteras (bloqueo de salida), pero que al mismo tiempo evita que estímulos externos invadan su territorio (bloqueo de entrada), al encontrar prolongada de manera infinita su velocidad de conducción en los límites impuestos por ese mismo frente de onda.⁸ Estos brotes de descargas regulares y rítmicas de alta frecuencia, se autolimitan cuando los potenciales propagados que se generan encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización, período que al finalizar facilita el disparo de descargas anormales que, en asincronía con el ritmo de descarga de otros conglomerados neuronales, se diseminan rápidamente por el encéfalo. Así las crisis no principian abruptamente, sino que se desarrollan a partir de

una serie de cambios paulatinos que en un momento dado sufre la actividad eléctrica en el sistema nervioso central.⁸

Por tanto, 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.³

Por ende, existen distintas hipótesis fisiopatológicas, no necesariamente excluyentes entre sí, que pueden explicar la génesis y extensión de las descargas epileptógenas, a saber:⁹

- 1.- Cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal.
- 1.1.- Cambios en los canales iónicos (Na⁺ y, en menor grado, K⁺ y Ca²⁺).
- 2.- Liberación de aminoácidos excitadores, especialmente glutamato.
- 3.- Potenciación de agentes como la noradrenalina y la somatostatina.
- 4.- Alteraciones en las dendritas de las neuronas postsinápticas.
- 5.- Reducción del potencial inhibitorio de los circuitos Gabaérgicos.
- 6.- Acoplamientos sinápticos de subpoblaciones neuronales.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Para el tratamiento de la epilepsia existe una gran variedad de fármacos; en nuestro estudio comparamos el ácido valproico contra el levetiracetam.

En los últimos 50 años, el ácido valproico ha sido un medicamento antiepiléptico 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. Uno de sus principales efectos colaterales es que es teratogénico, por lo cual, no se recomienda usarlo en mujeres en edad fértil.^{3,10} En la exposición en el primer trimestre en el embarazo aumenta el riesgo de atravesar la placenta y causar un espectro de anomalías congénitas, presentándose con mayor frecuencia defectos del tubo neural, espina bífida, cardiovasculares, hipospadias, atresia del tracto gastrointestinal, hernia diafragmática, craneosinostosis, comunicación interauricular, polidactilia, anomalías genitourinarias o musculoesqueléticas y labio leporino o paladar hendido.^{3,10,11}

Dentro de sus efectos secundarios el ácido valproico puede producir somnolencia, mareos, cefalea, diarrea, estreñimiento, cambios en el apetito, cambios en el peso,

dolor de espalda, agitación, cambios en el estado de ánimo, pensamiento anormal, temblores, problemas para caminar o para la coordinación, movimientos, nistagmos, visión borrosa o doble, zumbido en los oídos, pérdida del cabello.^{10,11}

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico aprobado para su uso desde 1999. El mecanismo de acción del levetiracetam consiste en lo siguiente: se une a la proteína SV2A de las vesículas presinápticas, y al hacerlo, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato y aumenta la liberación de neurotransmisores inhibidores como el GABA; de esta manera, tiene un efecto antiepiléptico y se usa para las crisis parciales y generalizadas. La dosis terapéutica varía de 500 a 3000 mg diarios.

Se recomienda usarlo especialmente en mujeres en edad fértil. Se han informado algunos efectos adversos en la mayoría de ellos son del sistema nervioso central; como: somnolencia, astenia, adinamia, mareos, hiperactividad, irritabilidad, agresión, ansiedad, depresión, rara vez, psicosis y pensamientos suicidas.^{12, 13,17}

En otros sistemas, la hipotensión y la depresión respiratoria fueron los efectos adversos más comunes de levetiracetam en los recién nacidos. También se han informado reacciones gastrointestinales como vómitos, náuseas y anorexia. Además, se han informado efectos adversos hematológicos (trombocitopenia, eosinofilia y, en raras ocasiones, pancitopenia) con el uso de levetiracetam. El tratamiento con levetiracetam puede promover infecciones como faringitis, nasofaringitis y rinitis. Finalmente, se han reportado otras reacciones menos frecuentes con el uso de levetiracetam; por ejemplo, disfunción hepática, rabdomiólisis y reducción de los parámetros espermáticos sin alterar los niveles de hormonas sexuales.^{12,13,14}

El levetiracetam tiene un impacto secundario en el tratamiento de los trastornos motores como es: tic vocal en niños y adolescentes con tics y síndrome de Tourette.^{12,13}

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del ácido valproico comparada con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada?

V.- JUSTIFICACIÓN

El ácido valproico se viene usando desde hace más de 50 años; sin embargo, han aparecido nuevos medicamentos antiepilépticos como el levetiracetam, de tal manera que nos proponemos comparar la eficacia de ambos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia generalizada mediante una revisión sistemática y un metaanálisis. No existe hasta ahora, más de un estudio que haga una evaluación de este tema mayor a doce meses.

VI.- OBJETIVO

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 metaanálisis.

VII.- MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO

Es una revisión sistemática de investigación de tipo secundario, debido a que toma la información de reportes primarios (experimentales u observacionales) orientados a contestar nuestra pregunta de investigación específica; se abordan dos modalidades, una de tipo cualitativo a través de revisión sistemática, y la otra de tipo cuantitativo para el metaanálisis, comparando la eficacia del ácido valproico con levetiracetam de 6 a 12 meses.

VARIABLES

Las variables independientes son ácido valproico y, por otro lado, el levetiracetam. La variable dependiente es la eficacia del tratamiento de epilepsia generalizada, de 6 a 12 meses.

TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos integradoras para tener mejores evidencias, utilizando los recursos ordenados y sistemáticos para obtener referencias bibliográficas y de texto completo mediante la estrategia de PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹⁵, se realizó una búsqueda en las bases científicas de datos PubMed, Scopus, LILACS, Scielo, TESIUNAM y RS Almeida para identificar los artículos relevantes publicados desde 1980 hasta diciembre de 2021 (Anexo 1).

Se utilizaron las siguientes palabras clave: (epilepsia 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).

La pregunta de investigación se estableció siguiendo el acrónimo PICOS (**P**oblación, **I**ntervención, **C**omparación, **R**esultados <**O**utcomes> y tipo de Estudios <**S**tudies>):

- (i) **P**: población: pacientes con epilepsia generalizada recién diagnosticada.
- (ii) **I**: intervención: tratamiento con ácido valproico a dosis convencionales con seguimiento de 6 meses a 12 meses.
- (iii) **C**: comparador: levetiracetam.
- (iv) **O**: Resultados esperados (outcomes): mejoría de la epilepsia y control adecuado de las crisis a 6 y 12 meses.
- (v) **S**: tipos de estudios: ensayos clínicos controlados y/o aleatorizados.

DESCRIPCIÓN DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda se encontraron 329 estudios (PubMed: 183; Scopus: 127; LILACS: 12 Scielo:3; TESIUNAM:1; RS De Almeida: 3).

Después de excluir los estudios duplicados se revisaron 313, de los cuales se excluyeron 272 después de revisar títulos y resúmenes, quedando 41 referencias que se revisaron en texto completo para decidir su elegibilidad; de estas se excluyeron 38 que no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando sólo 3 artículos para su análisis cualitativo (Figura 2).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

Se incluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: 1) artículos originales que fueran ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados; 2) niños, adolescentes, adultos y adultos mayores con crisis epilépticas generalizadas; 3) tratamiento con ácido valproico; 4) se compararon con levetiracetam; 5) que midieran los resultados del tratamiento con ácido valproico y con levetiracetam; 6) idioma: inglés y español; 7) artículos con revisión por pares (están publicados en una revista que tienen comité editorial); 8) centrados en el resultado del ácido valproico comparado con levetiracetam como tratamiento de la epilepsia generalizada.

Los criterios de exclusión fueron: 1) idioma distinto al inglés o español; 2) artículos de revisión o metaanálisis que no fueron publicados como reportes completos (extractos de conferencias, cartas al editor, reportes de caso); 3) estudios clínicos realizados con otra orientación metodológica: serie de casos, estudio piloto, etc; 4) estudios cuya población no fueran pacientes epilépticos; 5) artículos cuya finalidad no fuera el resultado del tratamiento de ácido valproico comparado con levetiracetam; 6) artículos sin revisión por pares; 7) otras fuentes como TESIUNAM, pero cuyos resultados no eran ensayos aleatorizados, o no fueron detectados en la búsqueda de la bibliografía; 8) los que no hablaron del tema del ácido valproico y levetiracetam; 9) ensayos clínicos sobre efectos colaterales del valproato con levetiracetam; 10) estudios que no fueron publicados como reportes completos.

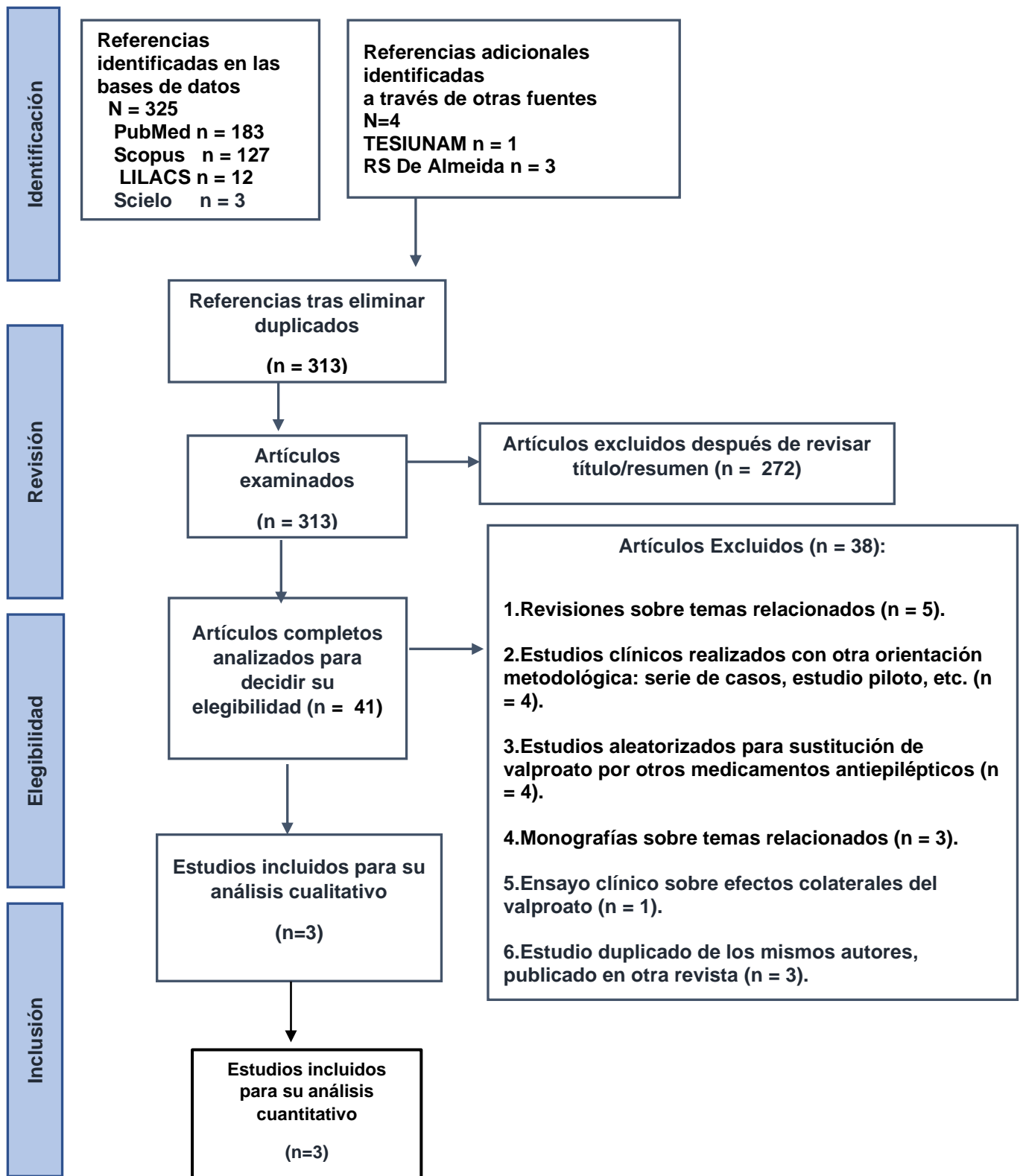


Figura 2.- Diagrama de flujo de los estudios seleccionados para la revisión sistemática y el metaanálisis

La selección, extracción de datos y evaluación de los estudios incluidos fue llevada a cabo por dos investigadores de forma independiente (CGN y DTRA), en donde cualquier discrepancia fue discutida por los autores. Finalmente, la inclusión y exclusión de artículos se acordó por consenso. Se realizó un compendio de los estudios incluidos, en una base de datos Excel (Anexo 3).

PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Todos los estudios fueron analizados considerando los siguientes datos: 1) autores, 2) año de publicación, 3) población: pacientes con epilepsia generalizada recién diagnosticada, 4) tipo de estudio: ensayos clínicos controlados y/o aleatorizados, 5) tamaño de la muestra, 6) duración del tratamiento con levetiracetam y con ácido valproico y 7) resultados: control adecuado de las crisis o ausencia de crisis a doce meses.

De los 329 estudios se revisó el título y el resumen, y después de excluir duplicados se revisaron 313, de los cuales se excluyeron 272, quedando 41 estudios que se revisaron en texto completo; se excluyeron 38 estudios que no cumplieron con los criterios de elegibilidad, los cuales se muestran en el Anexo 2.

DISEÑO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Esta revisión sistemática y metaanálisis se enfocó en evaluar, de forma cualitativa y cuantitativa, la eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada en pacientes de todas las edades. En relación con la procedencia de los artículos fueron: ensayos aleatorizados no cegados. El metaanálisis se efectuó a través del procedimiento con la herramienta de PRISMA, PICO, utilizando el instrumento Review Manager 5.4.1 de la colaboración Cochrane (forest plot) para la evaluación de riesgo de sesgo.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Una vez seleccionados los estudios relevantes, cada documento fue sometido a una evaluación de riesgo de sesgo, utilizando el instrumento Review Manager 5.4.1 de la colaboración Cochrane, en la que se clasifican los riesgos como “bajo”, “poco claro” y “alto”. Se evalúan los dominios relativos a 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.

VIII.- RESULTADOS

Los tres estudios incluidos^{14,16, 17} fueron estudios controlados y aleatorizados que incluyeron 945 pacientes con epilepsia generalizada entre niños, adolescentes, adultos y adultos mayores, a quienes se les administraron ácido valproico de 25 mg/kg/día a 2000 mg/día o levetiracetam de 40 mg/kg/día a 3000mg/día, con un seguimiento de seis a doce meses. Se encontró que el ácido valproico fue superior al levetiracetam para el control de la epilepsia generalizada, como se muestra en el Cuadro 1.

RIESGO DE SESGO

De los 3 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, en todos se presentaron los datos casi completos (sesgo de deserción). Así mismo, dos estudios¹⁶ y¹⁴ fueron de confiabilidad moderada y un estudio¹⁷ tuvo confiabilidad limitada, sobre todo, porque no cumplieron con el ocultamiento y cegamiento de los participantes, así como el cegamiento de la evaluación de los resultados (Figuras 3 y 4).

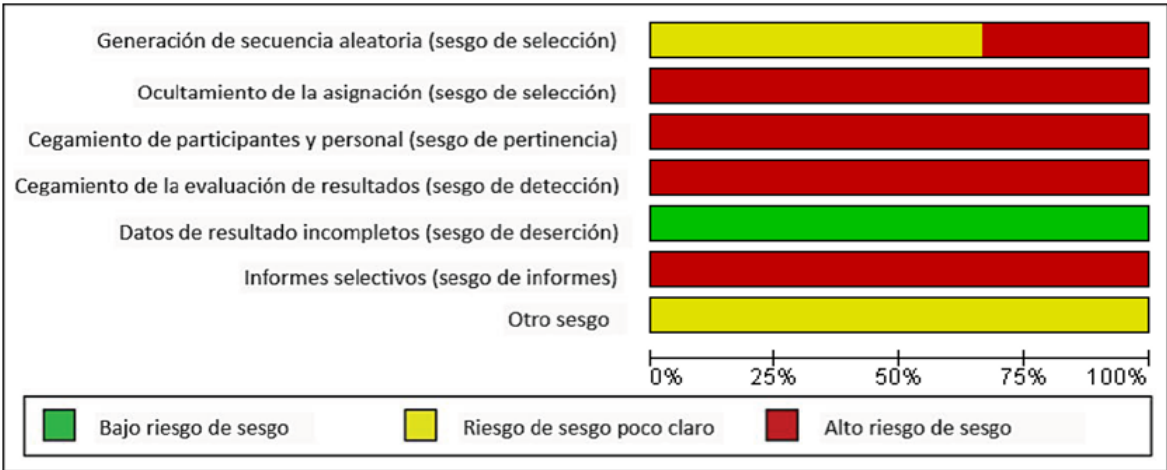


FIGURA 3. Calidad de riesgo de sesgo general.

Cuadro 1.- Características y evidencias de los estudios incluidos sobre la eficacia del ácido valproico comparado con levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada.

Autor, Año, País.	Diseño estudio	Rango edad	Tipo epilepsia	Intervención / Dosis	N	Comparador / Dosis	N	Seguimiento	Resultados	Conclusión
Trinka et al., 2013. ¹⁶ 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 Valproato 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 et al., 2019. ¹⁷ 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 Valproato 86 % n 43 Levetiracetam 89 % n 36	Ambos antiepilépticos fueron igualmente eficaces para el tratamiento de las crisis generalizadas.
Marson et al., 2021. ¹⁴ 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 Valproato 36 % n 72 Levetiracetam 26 % n 51	El valproato es superior al levetiracetam para el control de la epilepsia generalizada.

Fuente: Elaboración propia de acuerdo a las publicaciones seleccionadas (Ref. 14,16,17).

	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 resultado incompletos (sesgo de deserción)	Informes selectivos (sesgo de informes)	Otro sesgo
Marson 2021	?	-	-	-	+	-	?
Tabrizi 2019	-	-	-	-	+	-	?
Trinka 2013	?	-	-	-	+	-	?

FIGURA 4. Gráfica de riesgo de sesgos

METAANÁLISIS

Es importante señalar que el diseño de los 3 estudios incluidos en el metaanálisis es heterogéneo; uno de los estudios ¹⁶ compara la evaluación de la efectividad del ácido valproico contra el levetiracetam a 6 y a 12 meses; otro de los estudios ¹⁷ sólo hace la comparación de dicha evaluación a 6 meses, y el último estudio ¹⁴ sólo hace la comparación de dicha evaluación a 12 meses. Con base en lo anterior, decidimos hacer 2 metaanálisis: uno a 6 meses ¹⁶ y ¹⁷ (Figura 5) y otro a 12 meses ¹⁶ y ¹⁴ (Figura 6).

Eficacia del ácido valproico contra levetiracetam, a los 6 meses.

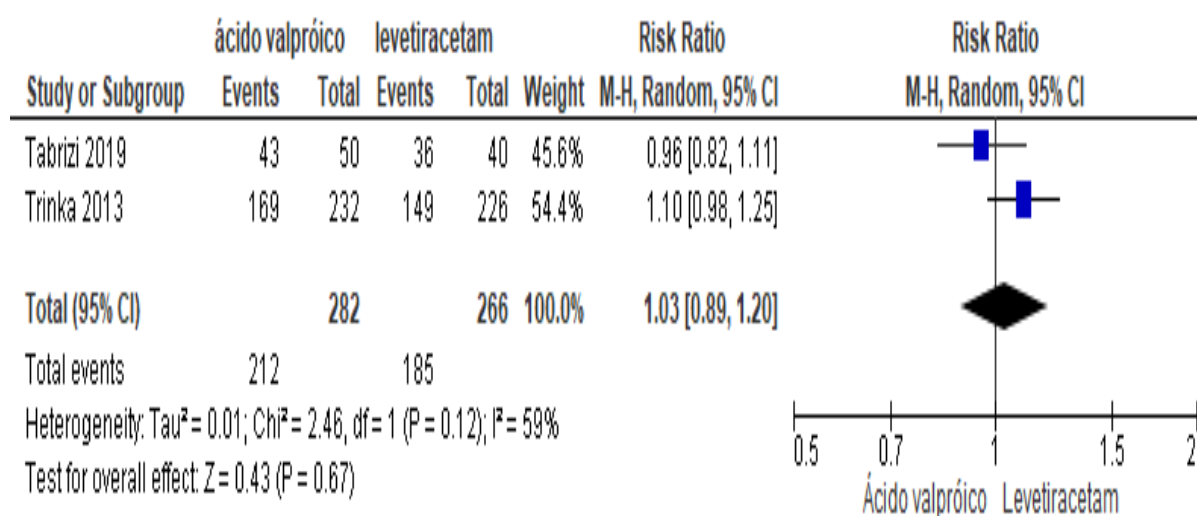


Figura 5.- “Forest plot” de la eficacia del ácido valproico contra levetiracetam, a los 6 meses, en el tratamiento de la epilepsia generalizada.

En el estudio de Tabrizi¹⁷, el intervalo de confianza comprende los valores que fluctúan entre 0.82 y 1.11, siendo el promedio 0.96. En estudio de Trinka¹⁶, el intervalo de confianza incluye los valores que fluctúan entre 0.98 y 1.25, con promedio de 1.10.

Son aparentemente iguales en eficacia, aunque el diamante este algo cargado a la derecha, por el peso del estudio de todos los pacientes que están en el metaanálisis, de los cuales el 79.7% son de Trinka y 20.3% son de Tabrizi. Muestra heterogeneidad que esté marcado en la prueba con la I²; se estandariza por el peso. En lugar de efectos fijos se usan efectos aleatorios.

Por lo anterior, tanto el ácido valproico como el levetiracetam son igual de eficaces a los 6 meses para el tratamiento de la epilepsia generalizada.

Eficacia del ácido valproico contra levetiracetam, a los 12 meses.

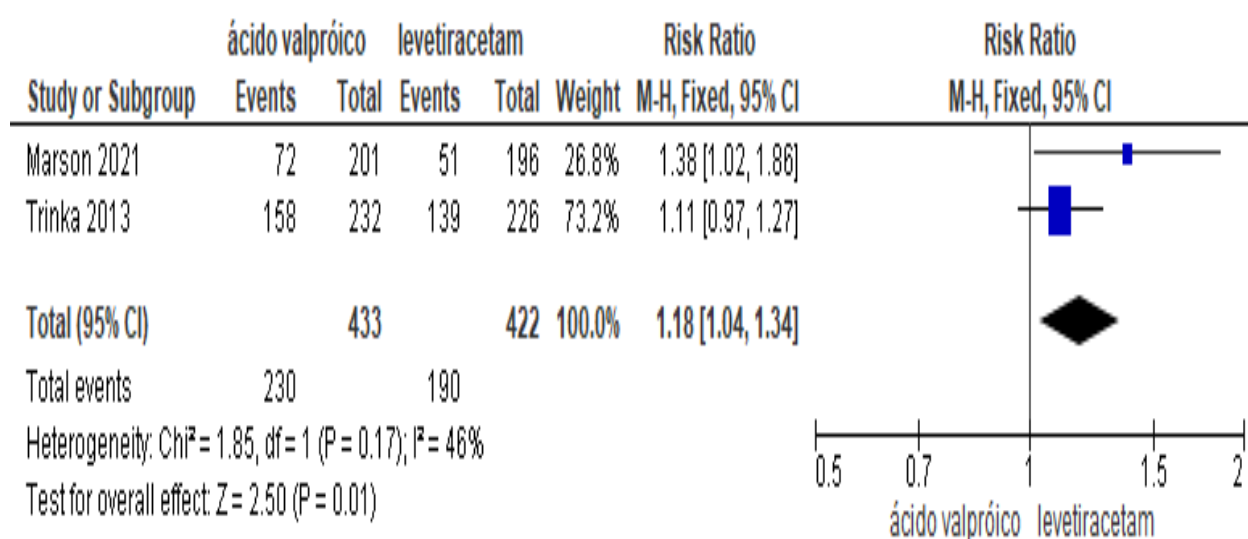


Figura 6.- “Forest plot” de la eficacia del ácido valproico contra levetiracetam, a los 12 meses, en el tratamiento de la epilepsia generalizada.

El riesgo relativo es el valor de 1.18 con una probabilidad de intervención, estando mejor que el comparador. Esta es la razón de ser: 1.18, con 1.38 con 1.11 el intervalo no toca el 1, siendo similares, aunque toca el intervalo de confianza es que la probabilidad de que se trate farmacológicamente el paciente y remita con el ácido valproico es de 1.18, (1.04 a 1.34).

Farmacológicamente en pacientes se explica como: 1.18 es el resultado menos 1.0 que es la asociación, dando como resultado 0.18 y multiplicándolo por 100 será el resultado 18%

A los 6 meses es igual en eficacia el levetiracetam con respecto al ácido valproico, sin embargo, a los 12 meses el tratamiento con ácido valproico es mejor que con levetiracetam, tomando en cuenta además el precio y las reacciones teratogénicas, así como una tolerancia superior, y existe probabilidad de que sea superior a 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años de tratamiento, sin embargo, no hay más estudios que se puedan comparar.

Por lo anterior, a los 12 meses de tratamiento el ácido valproico es más eficaz en 18% que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada. Al realizar el metaanálisis con un enfoque de efectos aleatorios, se observa una tendencia a favor del ácido valproico; sin embargo, hacen falta más estudios a los 2, 3, 4 y 5 años (Figura 7).

Análisis de sensibilidad incluyendo el diseño de los estudios en la eficacia del ácido valproico contra levetiracetam de epilepsia generalizada.

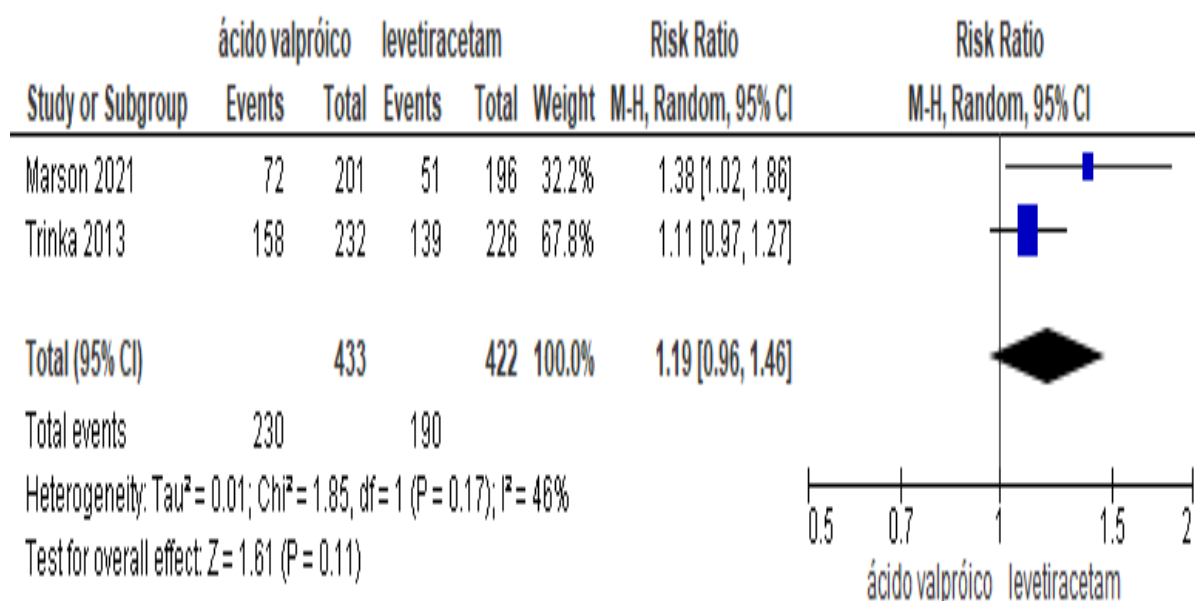


FIGURA 7.-Análisis de sensibilidad incluyendo el diseño de los estudios con dos grupos de comparación. Se realizó el metaanálisis con un enfoque de efectos aleatorios, que tiene una tendencia porque hacen falta más estudios.

IX.- 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. 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: convulsivas, crisis de ausencias y mioclónicas.

El objetivo de esta revisión sistemática y este metaanálisis fue comparar la efectividad del ácido valproico contra levetiracetam para el tratamiento de crisis epilépticas generalizadas. Se identificaron 329 artículos, de los cuales, se incluyeron sólo tres estudios, dos de los cuales fueron controlados y aleatorizados, ^{14,16} con un estudio abierto y controlado¹⁷ para la revisión sistemática y el metaanálisis. En dichos estudios se incluyeron 945 pacientes con epilepsia generalizada, entre niños, adolescentes,

adultos y adultos mayores, que fueron tratados con ácido valproico contra levetiracetam a dosis convencionales, con un seguimiento de seis a doce meses.

Se encontró que el ácido valproico es superior al levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada; además, se encontró que el ácido valproico es mejor tolerado y más económico que el levetiracetam. Sin embargo, es preferible el levetiracetam en mujeres en edad fértil con epilepsia generalizada, debido a los efectos teratogénicos del ácido valproico ¹⁴.

Al comparar los resultados de nuestra revisión sistemática y metaanálisis, con otras revisiones sistemáticas y metaanálisis encontradas en la literatura, se aprecia que el ácido valproico se prefiere para el tratamiento de las crisis generalizadas, especialmente si son tónico-clónicas.^{18 - 22} Sin embargo, cuando se trata de crisis de ausencias se prefiere el uso de etosuximida.²³

X.- CONCLUSIONES

En tres ensayos clínicos que tomaron en cuenta 945 pacientes de todas las edades, con crisis epilépticas generalizadas que fueron tratados con ácido valproico en comparación con levetiracetam a dosis convencionales, con un seguimiento de seis a doce meses. Se encontró que el ácido valproico es superior en efectividad, mejor tolerado y más económico que el levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia generalizada. No obstante, es preferible el levetiracetam en mujeres en edad fértil, debido a los efectos teratogénicos del ácido valproico. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

Con lo anterior, se puede apreciar que se logró parcialmente el objetivo planteado.

XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Sánchez-Rodríguez MA, Castelán-Martínez OD. Refinamiento de la estrategia y búsqueda en diferentes bases de datos para una revisión sistemática. Casos y revisiones de salud. CyRS. 2021; 3(2):80-91.
- 2.- García-Martínez BI, Castrejón-Delgado L. ¿Cómo realizar un metaanálisis? Lineamientos para su elaboración e interpretación. CyRS. 2021;4(1):89-108.
- 3.- Contreras-González N, Contreras-García M.G. Epilepsia. En: Aburto LIA, Freyre GJ editoras. Principales Problemas de Salud Pública en México. Ciudad de México, FES Zaragoza UNAM: 2018; Pp:343-367.
- 4.- Bistre-Tajfed M, Vázquez-Alfaro R. Epilepsia en el embarazo. Arch Neuroci Mex. 2013; 18(2): 82-91.
- 5.- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020; 54:185-191.
- 6.- Noriega-Morales G., Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. Anales Médicos.2020; 65 (3): 224-232.
- 7.- 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.
- 8.- Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Terapéutica de la Epilepsia. Punto Farmacológico. 2021; 149:1-42.
- 9.- 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.
- 10.- Romoli, M, Mazzocchetti, P, D'Alonzo, R, Siliquini, S, Rinaldi, VE, Verrotti A, Calabresi P, et al. Valproic acid and epilepsy: From molecular mechanisms to clinical evidences. Current Neuro. 2019;17(10), 926–946.
- 11.- Martínez-Lazcano M.T., 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.
- 12.- Contreras-García I J, 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.

13.- 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.

14.- 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 Technology Assessment. 2021; 25(75): 1–134.

15.- 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.

16.- Trinka 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.

17.- 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.

18.- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Reviews Cochrane Database of Systematic. 2017; 6(6):1-219.

19.- 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

20.- 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.

21.- Lattanzi S, Trinkka 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.

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

23.-Brigo F, Igwe SC. Etosuximida, valproato de sodio o lamotrigina para las crisis de ausencia en niños y adolescentes. *Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas*. 2017;2: 1-37.

XIII.- ANEXOS

ANEXO 1.- Palabras clave y estrategia de búsqueda

Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes que se muestran a continuación con la estrategia PICOS:



Plataforma: PUBMED N=183

RUTA DE BÚSQUEDA:

Search number, Query, Sort By, Filters, Search Details, Results, Time 1, epilepsy generalized AND valproic acid and levetiracetam, "Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, English, Spanish, Female, Male, Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months, Infant: 1-23 months, Newborn: birth-1 month, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years", ("epilepsie"[All Fields] OR "epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilepsy"[All Fields] OR "epilepsies"[All Fields] OR "epilepsy s"[All Fields]) AND (("acids"[MeSH Terms] OR "acids"[All Fields] OR "acid"[All Fields]) AND "valproic"[All Fields] AND ("levetiracetam"[MeSH Terms] OR "levetiracetam"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (female[Filter] OR

male[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (all child[Filter] OR all infant[Filter] OR infant[Filter] OR newborn[Filter] OR preschool child[Filter] OR child[Filter] OR adolescent[Filter] OR all adult[Filter] OR young adult[Filter] OR adult[Filter] OR middle-aged[Filter] OR middle-aged[Filter] OR aged[Filter] OR 80andover[Filter]))",35,19:09:58.

Scopus®

Plataforma: SCOPUS N=127

RUTA DE BÚSQUEDA:

TITLE-ABS-

KEY(epilepsia y generalizado Y ácido Y valproico Y levetiracetam) Y (LIMIT-TO (OA , "publisherfullgold")) Y (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") O LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish ")) Y (LIMIT-TO (DOCTYPE , " ar ") O LIMIT-TO (DOCTYPE,"re")) Y (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") O LIMIT-TO (SUBJAREA,"NEUR") O LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") O LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR")) Y (EXCLUIR (SUBJAREA , "NURS") O EXCLUIR(SUBJAREA,"CENG") O EXCLUIR (SUBJAREA , "CHEM") O EXCLUIR (SUBJAREA,"COMP") O EXCLUIR (SUBJAREA , "PSYC") O EXCLUIR (SUBJAREA , "ECON") Y (EXCLUIR (AFFILCOUNTRY,"China") O EXCLUIR (AFFILCOUNTRY," Alemania ") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO , " India ") O EXCLUIR(PAÍS AFILIADO , "Japón") Y (EXCLUIR (PAÍS AFILIADO , "Arabia Saudita") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO,"Turquía") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO,"Australia") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Egipto") O EXCLUIR(PAÍS AFILIADO, "Etiopía") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Jordania")) Y (EXCLUIR(PAÍS AFILIADO, "Corea del Sur") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Chipre") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "República Checa") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Hungría") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Líbano")) Y (EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Jamahiriya Árabe Libia") O EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Omán") O EXCLUIR (AFFILCOUNTRY,"Portugal") O EXCLUIR (AFFILCOUNTRY,"Serbia")) Y (EXCLUDE(AFFILCOUNTRY,"Su

dán") O EXCLUIR (AFFILCOUNTRY,"Suiza") O EXCLUIR (AFFILCOUNTRY,"Ucrania") O EXCLUIR (PAÍS AFILIADO, "Indefinido")) Y (EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"La lamotrigina") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD,"La carbamazepina")) Y (EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Enfermedad de Alzheimer") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD, "Síndrome de Down")) O EXCLUIR(EXACTKEYWORD, "Alcoholismo"))Ver todo



Plataforma: LILACS N=12

RUTA DE BÚSQUEDA:

Valproic acid levetiracetam epilepsia generalizada AND valproic acid levetiracetam epilepsia generalizada AND (db:("LILACS")) ACID VALPROIC levetiracetam epilepsia generalizada 1and acido valproico AND levetiracetam AND (db:("LILACS")) AND pais_assunto:("america do sul" OR "brasil").



Plataforma: SCIELO N=3

RUTA DE BÚSQUEDA:

Epilepsia generalizada 1AND acido valproico 2AND network:org 3AND -in:rve, epilepsia generalizada 4AND acido valproico 5AND network:org 6AND -in:rveepilepsia generalizada 7AND network:org 8AND -in:rve.

TESIUNAM

Plataforma: TESIUNAM N=1

ruta de BÚSQUEDA:

WRD - Palabras= (epilepsia OR epilepsia generalizada idiopática OR epilepsia tipo ausencias OR epilepsia mioclónica juvenil) AND ácido valproico and WYR - Año= 1975 -> 2021.

RS De Almeida n = 3

ANEXO 2.- Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón 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. E. Epilepsia 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. Epilepsia 1984; 25(Supp1): 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. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(10):805-15.	Estudio administrativo sobre la liberación prolongada del valproato.
5.Schreiner A, Stollhoff K, Ossig W, Unkelbach S, Lür W, Bogdanow M, et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy. Acta Neurol Scand 2009;119(5):304-12.	Estudio multicéntrico comparado con topiramato
6.Koch-Weser J, Browne TR, N Engl J. Drug therapy: Valproic acid. The New England Journal of Medicine 1980; 302(12):661-6.	Es una monografía
7. Treiman, D.M. Efficacy and Safety of Antiepileptic Drugs: A Review of Controlled Trials. International League Against Epilepsy 1987; 28(3):S1-S8.	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. Epilepsy & Behavior 2003; 4(6):659-66.	Ensayo clínico comparado con otros antiepilépticos.
9. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. Epilepsy & Behavior 1997; 26(3):423-32.	Es un estudio de sustitución comparado con otros antiepilépticos.
10. Biton V, Levisohn P, Hoyler S, Vuong A, Hammer AE. J. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. Journal of Child Neurology 2003; 18(2):133-9.	Estudio doble ciego comparado con otros antiepilépticos.
11. Mazurkiewicz-Beldzin M., Szmuda, M., Agnieszka M., Long-term. efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. Seizure 2010; 19(3): 195-197.	Estudio no aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
12. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. International League Against Epilepsy 2005; 46(9):112-116.	Es una guía.
13. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. Review Article CNS Drugs 2002; 16 (10): 695-714	Es una revisión de antiepilépticos.
14. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 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 unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 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-K., Behav Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. <i>Epilepsy & Behavior</i> 2007;10(4):547-52.	Es un estudio piloto de antiepiléptico.
18. Johnstone D. Valproic Acid: Update on Its Mechanisms of Action. <i>Epilepsia Raven Press</i> 1984;25(s1): S1-S4	Estudio sobre hipótesis de antiepiléptico.
19. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative. <i>Child Neuro</i> 1995;37(2):97-108.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
20. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. J. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 1985; 48(7):639-44.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
21. Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. 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.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
22. Park KM, Kim SH, Nho SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> 2013; 20(8):1079-82.	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 Cleveland</i> 1983; 33(11):1474-6.	Ensayo aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
26. Machado-RA, García-VF, Astencio-AG, Cuartas-VB. Seizure. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. <i>Seizure</i> 2013; 22(10):846-55.	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.	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, <i>Childhood Absence Epilepsy Study Group. 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>Journal Neuro Psy</i> 1995;58(1):44-50.	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. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults, LAM-SAFE Study Group. <i>Seizure</i> 2005;14(8):597-605.	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. <i>Seizures Neurology</i> 1982;32(2):157-63.	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>Journal Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013;84(10):1138-47.	Ensayo clínico aleatorizado comparado con otros antiepilépticos.
37. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, Ramirez F, Tofighty 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.

ANEXO 3.- Base de datos

REFERENCAS ENCONTRADAS NO DUPLICADAS

Title	Authors	Citation	Journal/Book	Publication	Create Date	DOI
[Efficacy and safety of the combined therapy of valproic acid and carbamazepine in children with idiopathic partial epilepsy]	Kang HC, Hu Zhonghua Yi Xue Za Zhi	2012	14/08/2012			
[Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in children with idiopathic partial epilepsy]	Thanh TN, C Arch Pediatr Arch Pediatr	2002	31/12/2002	10.1016/s0929-693x(02)00090-8		
[Observation on therapeutic effect of acupoint catu]	Mao, Z.N., C Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture	2011		31		6
[Seizure and developmental prognosis of West syndrome]	Miyajima T, No To HattatNo To Hattatsu	2001	01/12/2001			
[Treatment of atypical absences with a combination of valproic acid and carbamazepine]	Schneble H. Dtsch Med Wochenschr	1975	25/07/1975	10.1055/s-0028-1106422		
[Valproic acid versus lamotrigine as a monotherapy]	Huang TS, Z Zhongguo Da Zhongguo Dang Dai Er Ke	2009	22/08/2009			
[West syndrome: clinical and electroencephalographic features]	Antoniuk SA Arq Neuropsiquiatr	2000	06/09/2000	10.1590/s0004-282x200000400014		
A 12-month longitudinal study of calcium metabolism in children with idiopathic partial epilepsy	Verrotti, A., European Journal of Neurology	2010		17		2
A blinded, crossover study of the efficacy of valproic acid in children with idiopathic partial epilepsy	Freeman JM. Epilepsia. 2(Epilepsia)	2009	10.1111/j.1528-1167.2008.01740.x			
A Comment on the Efficacy of Valproate in the Treatment of Childhood Absence Epilepsy	Seino, M. Epilepsia	1994		35		
A comparative study of serum ferritin and other iron parameters in children with idiopathic partial epilepsy	Callaghan, N Acta Neurologica Scandinavica	1994		89		4
A comparison of valproate with carbamazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Mattson RH, N Engl J Med	1982	10.1056/NEJM198207120301			
A controlled study with valproic acid and sodium valproate in children with idiopathic partial epilepsy	livanainen M Acta Neurol Acta Neurol Scand	1990	01/08/1990	10.1111/j.1600-0404.1990.tb01600.x		
A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus carbamazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Christe W, K Epilepsy Res	1997	10.1016/s0929-693x(97)00014-1			
A double-blind trial of gabapentin monotherapy in children with idiopathic partial epilepsy	Chadwick D Neurology. 1 Neurology	1998	10.1212/wnl.51.5.1282			
A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin in children with idiopathic partial epilepsy	French JA, N Neurology. 1 Neurology	1996	10.1212/wnl.46.1.54			
A multicenter randomized controlled trial on the efficacy of oxcarbazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Jannuzzi, G., Epilepsia	2000		41		2
A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of oxcarbazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Sobaniec W, Pol J Pharm Pol J Pharmacol	2004	25/05/2004			
A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Verity CM, I Dev Med Child Neurol	1995	01/02/1995	10.1111/j.1469-8749.1995.tb11978.x		
A multiparametric investigation of daytime sleepiness in children with idiopathic partial epilepsy	Manni R, Ra Electroencephalogr Clin Neurophysiol	1993	01/05/1993	10.1016/0013-4694(93)90044-v		
A novel design for a dose finding, safety, and drug utilization study in children with idiopathic partial epilepsy	Sachdeo R, I Int J Clin Pharm Ther	2014	10.5414/CP202081			
A novel GABRG2 mutation associated with febrile convulsions in children with idiopathic partial epilepsy	Audenaert D Neurology. 2 Neurology	2006	10.1212/01.wnl.0000230145.73496.a2			
A prospective study between carbamazepine and phenytoin in children with idiopathic partial epilepsy	Callaghan N. J Neurol Neurol	1985	10.1136/jnnp.1985.038.01			
A randomised controlled trial examining the long-term efficacy of valproic acid in children with idiopathic partial epilepsy	Marson AG, Health Technol Health Assess	2007	02/10/2007	10.3310/hta11370		
A randomized open-label observational study of valproic acid in children with idiopathic partial epilepsy	Park KM, Ki J Clin Neuro	2013	10.1016/j.jocn.2013.04.001			
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oxcarbazepine in Children with Idiopathic Partial Epilepsy	Ogunmekan, Epilepsia	1989		30	1	84
A simple, effective and well-tolerated treatment of childhood absence epilepsy with valproic acid	Schlumberge Dev Med Child Neurol	1994	01/10/1994	10.1111/j.1469-8749.1994.tb11777.x		
A single dose of 500 mg/d of valproic acid can be effective in children with idiopathic partial epilepsy	De Toffol, B Revue Neurologique	1996		152		11
A Study of the Action of Valproic Acid on the Kir3.1 Channel in Children with Idiopathic Partial Epilepsy	Leviel, V., N Epilepsia	1977	10.1111/j.1528-1157.1977.tb04470.x			23
Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive functions in children with idiopathic partial epilepsy	Aldenkamp, Functional N	2005		20	1	23
Add-on melatonin improves sleep behavior in children with idiopathic partial epilepsy	Gupta M, An J Child Neurol J Child Neurol	2005	30/03/2005	10.1177/08830738050200020501		
Allopurinol as add-on therapy in refractory idiopathic partial epilepsy	Zagnoni PG, Epilepsia. 15(Epilepsia)	1994	10.1111/j.1528-1157.1994.tb02919.x			
Altered cognitive functioning in children with idiopathic partial epilepsy	Legarda, S.B Journal of CI	1996		11	4	321
Analysis of acylcarnitine levels by tandem mass spectrometry in children with idiopathic partial epilepsy	Cansu, A., S Epileptic Disorders	2011				13
Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology in children with idiopathic partial epilepsy	Ketter, T.A., Neurology	1994		44	1	55
Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A systematic review	Nolan, S.J., Cochrane Database of Systematic Reviews	2014			2014	12
Aspartame has no effect on seizures or epileptiform activity in children with idiopathic partial epilepsy	Shaywitz BA Ann Neurol. Ann Neurol	1994	10.1002/ana.410350115			
Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in children with idiopathic partial epilepsy	Hawkins, N. Medical Decision Making	2005		25		5
Auditory event related potentials in patients with idiopathic partial epilepsy	Panagopoulou Acta Neurologica Scandinavica	1997		96		1
Austrian multicenter study about dipropylacetate in children with idiopathic partial epilepsy	Groh Ch., R Padiatric und Padologie	1976		11		1
Beneficial effects of antiepileptic medication on the quality of life in children with idiopathic partial epilepsy	Sirén A, Kyl Epilepsy Behav Epilepsy Behav	2007	10.1016/j.yebeh.2007.04.009			
Benign myoclonic epilepsy in infants: video-EEG study	Lin Y, Itomi Neuropediatr Neuropediatrics	1998	10.1055/s-2007-973573			
Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EFD) in children with idiopathic partial epilepsy	Kälviäinen F Epilepsia. 2(Epilepsia)	2016	16/12/2015	10.1111/epi.13275		
CHARACTERISTICS OF COGNITIVE STATUS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC PARTIAL EPILEPSY	Harahap, H. Malaysian Journal of Public Health Med	2020		10.37268/mjphm.vol.20/no.2/art.193		
Childhood absence epilepsy	Shian, W.-J., Chinese Med	1994		53	5	298
Children with benign epilepsy with centrotemporal spikes	Deltour, L., Epileptic Dis	2007		9	1	32
Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid in children with idiopathic partial epilepsy	Bruni J, Wilk Neurology. 1 Neurology	1980	01/01/1980	10.1212/wnl.30.1.42		
Clinical efficacy and tolerability of topiramate in children with idiopathic partial epilepsy	Mukhin, K.Y Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.	2003		103		3
Clinical Study of Intractable Epilepsy-Second Report	Takaesu, E., Journal of the Japan Epilepsy Society	1986		4		2
Color vision and macular recovery time in epileptic children with idiopathic partial epilepsy	Verrotti A, I Eur J Neurol	2006	10.1111/j.1469-8749.2006.01111.x			
Comparative assessment of treatment efficacy with valproic acid and carbamazepine in neurochirurgia polska	Wierzba, W. Neurologia i neurochirurgia polska	1997		31		6
Comparative efficacy and safety of intravenous valproic acid and carbamazepine in children with idiopathic partial epilepsy	Rai A, Agga Pediatr Neur	2011	10.1016/j.pep.2011.04.001			
Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in children with idiopathic partial epilepsy	Callaghan N. Dev Med Child Neurol	1982	01/12/1982	10.1111/j.1469-8749.1982.tb13703.x		
Comparison of sodium valproate and phenytoin in children with idiopathic partial epilepsy	Rastogi, P., The Journal of the Association of Physicians	1991		39		8
Comparison of valproic acid and phenytoin in children with idiopathic partial epilepsy	Wilder BJ, F Neurology. 1	1983	10.1212/wnl.33.1.142			
Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor in children with idiopathic partial epilepsy	Rinnerthaler Epilepsia. 2(Epilepsia)	2005	01/02/2005	10.1111/j.0013-9580.2005.36204.x		
Controlled and comparative trials with valproate in children with idiopathic partial epilepsy	Ramsay RE. Epilepsia. 15(Epilepsia)	1984	01/01/1984	10.1111/j.1528-1157.1984.tb05635.x		
Conventional and sustained-release valproate in children with idiopathic partial epilepsy	Herranz JL, Eur J Clin Pt	2006	10.1007/s00135-006-0100-0			
Conversion from valproic acid onto topiramate in children with idiopathic partial epilepsy	Schreiner A, Acta Neurol	2009	10.1111/j.1469-8749.2009.01611.x			
Current treatment of West syndrome in Japan	Tsuji T, Oku J Child Neurol J Child Neurol	2007	11/08/2007	10.1177/0883073807302606		
D. Olsen og A. Bafitju svarer	Olsen, D. Tidsskrift for den Norske Laegeforening	2019		10.4045/tidsskr.19.0221		
Diagnosis of congenital Hyperinsulinism can occur in children with idiopathic partial epilepsy	Casertano, A Italian Journal of Pediatrics	2020		10.1186/s13052-020-00894-5		
Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates cognitive deficits in children with idiopathic partial epilepsy	Schlanger S, Epilepsia. 2(Epilepsia)	2002	10.1046/j.1528-1157.2002.13601.x			
Di-N-propyl-acetate (Convulex) in treatment of idiopathic partial epilepsy in children	Szabova, I., Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie	1982				
Discontinuation of Antiepileptic Drug in Childhood Absence Epilepsy	Konishi, T., Psychiatry ar	1994		48	2	239
Divalproex extended-release versus the original formulation in children with idiopathic partial epilepsy	Thibault M, Epilepsy Res Epilepsy Res	2002	10.1016/s0920-1211(02)00048-7			
Dose-dependent suppression of human photoparadoxy in children with idiopathic partial epilepsy	Kasteleijn-Nelissen, Epilepsia. 2(Epilepsia)	2015	10.1111/epi.13008			
Double-blind crossover trial of progabide versus valproic acid in children with idiopathic partial epilepsy	Loiseau P, B Epilepsia. 15(Epilepsia)	1983	10.1111/j.1528-1157.1983.tb04633.x			
Dramatic effect of ethosuximide on epileptic children with idiopathic partial epilepsy	Oguni H, Uel Neuropediatr Neuropediatrics	1998	10.1055/s-2007-973530			
Drug therapy: Valproic acid	Koch-Weser N Engl J Med N Engl J Med	1980	10.1056/NEJM198003203021024			
Drug treatment failures and effectiveness in children with idiopathic partial epilepsy	Arhan E, Ser Seizure. 201	2010				
Early epileptic encephalopathy associated with idiopathic partial epilepsy	Sharkov, A., Nevrologicheskii Zhurnal	2017		10.18821/1560-9545-2017-22-4-182-1		
EEG in childhood absence epilepsy	Yoshinaga H Seizure. 200 Seizure	2004	10.1016/S1059-1311(03)00196-1			

Effect of sodium valproate on somatosensory evoked potentials	Erdem H, Yi	Ups J Med Sci	2001	09/08/2002	10.3109/2000-1967-143			
Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam in drug resistant idiopathic focal epilepsy	Inoue Y, Ohtsuka T	Epilepsy Res	2014	18/03/2014	10.1016/j.eplepsyres.2014.02.008			
Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture in patients with idiopathic focal epilepsy	Legros, B., E	Sleep Medicine	2003			4		1
Effects of carbamazepine and valproate on brainstem evoked potentials in children with idiopathic focal epilepsy	Yuksel, A., C	Child's Nervous System	1995			11		8
Effects of fluoxetine on the anticonvulsant action of valproate in experimental focal epilepsy	Borowicz KJ	Ann Agric Environ Med	2012	02/10/2012				
Efficacy and Safety of Antiepileptic Drugs: A Review	Treiman, D.J.	Epilepsia	1987			28		
Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy: a randomized controlled trial	Machado RA	Seizure	2013	10.1016/j.seizure.2013.07.008				
Efficacy and tolerability of Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective study	Cerminara, C	Bollettino - Lega Italiana contro l'Epilessia	2005					
Efficacy of carbamazepine and valproate as monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective study	Marson AG	Neurology	2006	10.1212/01.wco.00001988.1.20063.f1				
Efficacy of keppra in combined therapy in juvenile myoclonic epilepsy	Karlov, V.A.	Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S. S. Korovin	2005			105		7
Efficacy of stiripentol in the intravenous pentyleneetetrazol test in juvenile myoclonic epilepsy	Shen, D.D., I	Epilepsy Research	1990			7		1
Epilepsia mioclónica juvenil: estudio clínico	Bastos, Mari J.	epilepsy research	2009	http://www.lilacs.org.br/epilepsia/epilepsia_miocl%C3%B3nica_juvenil_estudio_cl%C3%ADnico/	LILACS			
Epilepsia mioclónica juvenil (síndrome de Janz)	Devilat B., M	Rev. chil. pediatr	1989		LILACS			
Epilepsia mioclónica juvenil/ Juvenile myoclonic epilepsy	Caldera, Dav	Rev. neuropediatr	2018	http://www.lilacs.org.br/epilepsia/epilepsia_miocl%C3%B3nica_juvenil/	LILACS			
Epilepsia mioclónica juvenil/ Juvenile myoclonic epilepsy	Rogel Ortiz, Gac.	médica	1996		LILACS			
Epilepsia mioclónica juvenil: benigna y crónica	Grippo, Jorg	Arch. argent. Neurol	2007	http://www.lilacs.org.br/epilepsia/epilepsia_miocl%C3%B3nica_juvenil_benigna_y_cr%C3%B3nica/	LILACS			
Epilepsia mioclónica juvenil: estudio clínico	Calderón G	Rev. mex. pediatr	1988		LILACS	article	es	
Epilepsia mioclónica juvenil: estudio de 13 pacientes	Peña, Joaquin	Medula	2003		LILACS	article	es	
Epilepsia mioclónica juvenil: benigna y crónica	Grippo, Jorg	Archivos argentinos de Neuro-Psiquiatria	2007	http://www.lilacs.org.br/epilepsia/epilepsia_miocl%C3%B3nica_juvenil_benigna_y_cr%C3%B3nica/	SCYELO			
Epilepsias generalizadas idiopáticas diagnosticadas en la infancia	Mory, Susan	Arquivos de Neuro-Psiquiatria	2002		Scyelo	Portugués		
Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenile myoclonic epilepsy	Aberg LE, B	Epilepsia	2000	10.1111/j.1528-1157.2000.tb04608.x				
Epilepsy and neurocutaneous syndromes: Clinical features and management	Roccella, M	Italian Journal of Neurological Science	1999					
Epilepsy in 2010: Refinement of optimal medical management	Duncan, J.S.	Nature Reviews Neurology	2011			7		2
Epilepsy in patients with angelman syndrome caused by a deletion on chromosome 15	Valente KD,	Arch Neurol	2006	13/01/2006	10.1001/archneur.63.1.122			
Epileptic seizures in the elderly	Werhahn, K.	Nervenarzt	2009			80		4
Estudio molecular de los principales polimorfismos de los genes ABCB1, CYP2C9 y CYP2C19 en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil respondidos y no respondidos al tratamiento con ácido valproico. [tesis de licenciatura]	Ángeles López QD.		2016		TESIUNAM			

Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in cl	Glaser TA, N Engl J Med	N Engl J Med	2010	05/03/2010	10.1056/NEJMoa0902014		
Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in cl	Glaser TA, Epilepsia	20 Epilepsia	2013	22/11/2012	10.1111/epi.12028		
Etiologic features and utilization of antiepileptic c	Ge, Y., Yu, I Epilepsy Res		2015			116	
Evaluation of BR-16 A (mentat) in cognitive and l	Dave, U.P., (The Indian Journal of Pediatrics		1993		10.1007/BF02751207		
Evaluation of renal tubular function in children tal	Unay B, Aki Nephrology	Nephrology (Carlton)	2006	04/01/2007	10.1111/j.1440-1797.2006.00699.x		
Evaluation of the factors affecting the quality of li	Balabanov, I Folia medica		2008			50	2
Evaluation ofserum free carnitine/acylcarnitine le	Kulhas Celik Clinical Neurology and Neurosurgery		2018		10.1016/j.clineuro.2018.05.005		
Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with	Biraben, A., Neurology		2000	10.1212/wnl.55.11.1757			
Excitatory amino acid levels in cerebrospinal flui	Ince E, Kara, Acta Paediatr	Acta Paediatr	1997	10.1111/j.1651-2227.1997.tb14908.x			
Felbamate in the Treatment of Partial-Onset Seizu	Bourgeois, E Epilepsia		1994			35	
Felbamate in the treatment of refractory partial-on	Jensen PK, Epilepsia	14 Epilepsia	1993	10.1111/j.1528-1157.1993.tb04591.x			
Felbamate monotherapy: Controlled trial in patien	Sachdeo, R., Annals of Neurology		1992			32	3
Gabapentin add-on treatment: how many patients l	Mayer T, Scl Acta Neurol	Acta Neurol Scand	1999	10.1111/j.1600-0404.1999.tb00651.x			
Gabapentin as add-on therapy in children with ref	Appleton R, Dev Med Child Neurol	Dev Med Child Neurol	2001	10.1017/s0012162201000500			
Gabapentin in generalized seizures	Chadwick D Epilepsy Res	Epilepsy Res	1996	10.1016/s0920-1211(96)00020-4			
Gabapentin in naive childhood absence epilepsy:	Trudeau V, J Child Neurol	J Child Neurol	1996	10.1177/088307389601100611			
Gabapentin monotherapy: I. An 8-day, double-bl	Bergey GK, Neurology	Neurology	1997	10.1212/wnl.49.3.739			
Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-	Beydoun A, Neurology	Neurology	1997	10.1212/wnl.49.3.746			
Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a do	Brodie MJ, Epilepsia	26 Epilepsia	2002	10.1046/j.1528-1157.2002.45401.x			
Gabapentin: Discussion	Fromm, G.H Epilepsia		1994			35	
Gabapentin-monotherapy in 503 patients with part	Schmidt, D., Nervenheilkunde		2001			20	6
Gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) in the therapy o	Feucht M, B Epilepsia	14 Epilepsia	1994	10.1111/j.1528-1157.1994.tb02544.x			
Gamma-vinyl-GABA: First experience in Italy. P:De	Romanis, Clinica Terapeutica		1994			144	3
Generalized polyspike train An EEG biomarker o	Sun, Y., Sem Neurology		2018			91	19
High dose gabapentin in refractory partial epileps	Wilson EA, Epilepsy Res	Epilepsy Res	1998	10.1016/s0920-1211(97)00078-8			E1822
High incidence of vaproate-induced coagulation d	Koenig, S., C Blood Coagulation and Fibrinolysis		2008			19	5
Homeostatic effects of plasma valproate levels on	Fregni F, Bo Clin Neurol	Clin Neurophysiol	2006	10.1016/j.clinph.2006.02.015			
Hyperventilation and 6-hour EEG recording in ev	Adams DJ, L Neurology	Neurology	1981	01/09/1981 10.1212/wnl.31.9.1175			
Idiopathic generalized epilepsies with absence se	Conde-Guzó Revista de Neurologia		2012	10.33588/rn.5502.2012115			
Idiopathic generalized tonic-clonic epilepsy and	Verrotti A, F Acta Paediatr	Acta Paediatr	2009	12/08/2009 10.1111/j.1651-2227.2009.01486.x			
Indication of antiepileptic drugs to patients with	Burd, S.G., I Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.		2018	10.17116/jnevro20181185136			
Insulin resistance in patients on valproic acid: Re	Aly, R.H., A Acta Neurologica Scandinavica		2015	10.1111/ane.12313			
Interhemispheric threshold differences in idiopath	Aguglia, U., Epilepsy Res	Research	2000			40	1
International experience with tiagabine add-on the	Ben-Menach Epilepsia	14 Epilepsia	1995	10.1111/j.1528-1157.1995.tb06010.x			
Invited Article: Comparative effectiveness resear	French, J.A., Neurology		2010			75	6
Jeavons Syndrome: Clinical Features and Respon	Smith, K.M., Pediatric Ne		2018			86	46
Juvenile myoclonic epilepsy	Buchanan, N Current Paed		1996	10.1016/S0957-5839(96)			
Juvenile myoclonic epilepsy	Alfradique, I Arquivos de		2007	http://www.s SCYELO			
Juvenile myoclonic epilepsy (JME): Diagnostic a	Montaienti, I Italian Journ		1999				
Juvenile myoclonic epilepsy.	Buchanan N. J Paediatr C		1995				
Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, path	Welty TE, Paediatr Dru		2006				
Juvenile myoclonic epilepsy: Focus on the use of	Mukhin, K.Y Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii		2017	10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20			
KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-	Trinka E, M; J Neurol Net	J Neurol Neurosurg Psychi	2013	31/08/2012 10.1136/jnnp-2011-300376			
Lack of efficacy and potential aggravation of myo	Genton P, G Epilepsia	26 Epilepsia	2006	05/01/2007 10.1111/j.1528-1167.2006.00829.x			
Lacosamide monotherapy for epilepsy	Zhou, Q., Hu Cochrane Da		2015	10.1002/14651858.CD01			
Lamotrigine extended-release as adjunctive therap	Naritoku DK Neurology	Neurology	2007	10.1212/01.wnl.0000277698.33743.8b			
Lamotrigine for generalized seizures associated w	Motte, J., Tr New England Journal of Medicine		1997			337	25
Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic	Morris GL, I Epilepsy Beh	Epilepsy Behav	2004	17/07/2004 10.1016/j.yebeh.2004.04.002			
Lamotrigine for the treatment of epilepsy in child	Besag FM, VJ Pediatr		1995	10.1016/s00			
Lamotrigine in therapy of epileptic seizures in chi	Sykora, P, Farmaceutic		1997				
Lamotrigine in treatment of 120 children with epil	Schlumberge Epilepsia	14 Epilepsia	1994	01/03/1994 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02445.x			
Lamotrigine in typical absence epilepsy	Buoni S, Grc Brain Dev	Brain Dev	1999	21/07/1999 10.1016/s0387-7604(99)00023-6			
Lamotrigine monotherapy compared with carbam	Kaminow L, Epilepsy Beh		2003	10.1016/j.ye			
Lamotrigine substitution study: evidence for syner	Brodie MJ, Epilepsy Res		1997	10.1016/s09			
Lamotrigine therapy in children: Retrospective stu	Léthel, V., C Archives de	Pediatric	2000			7	3
Lamotrigine versus levetiracetam or sonisamide f	Marson AG, Heath Techn	Heath Technology Assessr	2021	10/12/2022 10.3310/hta25750			
Lamotrigine versus valproate monotherapy-associ	Biton V, Lev J Child Neurol	J Child Neurol	2003	16/04/2003 10.1177/08830738030180021701			
Lamotrigine versus valproic acid as first-line mor	Coppola G, Epilepsia	26 Epilepsia	2004	27/08/2004 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x			
Las epilepsias de la adolescencia	Salas-Puig, J Revista de N		1997				
Late side-effects of valproate and lamotrigine	Moreira, Be J. epilepsy c	J. epilepsy clin. neurophys	2007		LILACS article en		
Levetiracetam as first-line monotherapy for Idiop	Ballvé, A., S Acta Neurol		2021	10.1111/ane.13389			
Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A	Tabrizi N, Z Epilepsy Res	Epilepsy Res	2019	19/10/2019 10.1016/j.eplepsyres.2019.106214			
Long-term cannabidiol treatment in patients with	Devinsky O, Epilepsia	26 Epilepsia	2019	25/12/2018 10.1111/epi.14628			
Long-term control of epileptic drop attacks with	Machado VF Epilepsia	26 Epilepsia	2011	07/07/2011 10.1111/j.1528-1167.2011.03075.x			
Long-term follow-up study of vigabatrin in pretre	Siemes H, B. Seizure	1997 Seizure	1998	11/09/1998 10.1016/s1059-1311(98)80021-6			
Long-term neuropsychological follow-up and nos	Veggiotti P, Epileptic Dis	Epileptic Disord	2002	26/02/2003			
Long-term safety and efficacy of stiripentol for the	Inoue Y, Oht Epilepsy Res	Epilepsy Res	2015	20/05/2015 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.012			
Low-dose sodium valproate in the treatment of idi	Mir A J, Aig Acta Neurol		2014				

Magnetic evoked potential polyphasia in idiopathi	Gesche, J., V	Clinical Neurophysiology	2021	10.1016/j.clinph.2021.02.405				
Management guidelines for children with idiopath	Camfield C,	Epilepsia.	2005					
Management of generalised convulsive status epil	Mundlamuri	Epilepsy Res	2015	20/06/2015	10.1016/j.eplepsyres.2015.04.013			
Medial temporal lobe neuronal damage in tempor	Miller SP, L	Neurology.	2000	10.1212/wnl.54.7.1465				
Memory consolidation and accelerated forgetting	Davidson, M	Epilepsy and Behavior	2007	10.1016/j.yebeh.2007.05.004				
Monodose versus 3 daily doses of sodium valpro	Gjerløff I, A	Acta Neurol	1984	01/02/1984	10.1111/j.1600-0404.1984.tb07788.x			
Monotherapy of epilepsy in women: psychiatric a	Zheleznova I	Neurosci Beh	2010	25/12/2009	10.1007/s11055-009-9245-0			
Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a n	Deckers CL,	Epilepsia.	2001	07/03/2002	10.1046/j.1528-1157.2001.30800.x			
Monotherapy with valproate in primary generaliz	Bourgeois B	Epilepsia.	1987	01/01/1987	10.1111/j.1528-1157.1987.tb05769.x			
Neuropharmacology of progressive myoclonus ep	Pranzatelli N	Epilepsia.	1995	10.1111/j.1528-1157.1995.tb01615.x				
New antiepileptic topiramate [Nove antiepilepti	Faber, J.	Prakticky Lékar	1999			79		9
Newer antiepileptic drugs as monotherapy: data o	Fisher R, Ká	Neurology.	1996	10.1212/wnl.47.1_suppl_1.2s				
Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents re	Verrotti, A.,	Epilepsy and Behavior	2011	10.1016/j.yebeh.2010.12.012				
Obesity and overweight as CAE comorbidities an	Arya R, Gill	Neurology.	2016	01/04/2016	10.1212/WNL.0000000000002611			
Observational multicentre study into the use of ant	Mercadé C	Neurologia	2020			35		2
Open label trial with vigabatrin in children with i	Wong, V.	Brain and Development	1995			17		4
Open study evaluating lamotrigine efficacy and sa	Jozwiak S, T	Seizure.	2000	10.1053/seiz				
Oxcarbazepine in the treatment of early childhood	Gaily, E., Gr	Journal of Child Neurology	1997			12		8
Parenterale Intervallbehandlung mit Natrium-Valp	Überall, M./	Nervenheilkunde	1998					
Patterns of prescription of antiepileptic drugs in p	Malerba A,	Epilepsy Res	2010	03/09/2010	10.1016/j.eplepsyres.2010.08.002			
Pejorative factors of childhood absence epilepsy	Seck, L.B., C	African Journal of Neurological Science	2013					
Pharmacokinetic interactions between lamotrigine	Eriksesson AS	Epilepsia.	1996	01/08/1996	10.1111/j.1528-1157.1996.tb00650.x			
Pharmacokinetics of total and free valproic acid	Herngren, L.	Journal of N	1991	10.1007/BF00315328				
Pharmacokinetics of valproic acid in patients wit	Sundqvist A, Ther	Drug M	1997	01/04/1997	10.1097/00007691-199704000-00006			
Pharmacologic principles in the treatment of epile	Frey, H.H., S	Tierarzliche Praxis	1985					
Pharmacological and therapeutic properties of val	Perucca E.	CNS Drugs.	2002					
Pharmacological outcomes in newly diagnosed ep	Mohanraj R,	Epilepsy Beh	2005	12/04/2005	10.1016/j.yebeh.2005.01.008			
Pharmacology of glutamate receptor antagonists ir	Löscher, W.	Progress in Neurobiology	1998			54		6
Phenobarbital Versus Valproate for Generalized	C Su Y, Liu G,	CNS Drugs.	2016	24/11/2016	10.1007/s40263-016-0388-6			
Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or so	c Heller AJ, C	J Neurol Neurosurg Psych	1995	01/01/1995	10.1136/jnnp.58.1.44			
Plasma aminoacid alterations in idiopathic genera	Monaco, F.,	The Italian Journal of Neurological Sci	1994			15		3
Plasma carnitine levels in children with idiopathi	El-Aziz, S.A	Journal of Pediatric Neurology	2012		10.3233/JPN-120582			
Practical management issues for idiopathic genera	Benbadis SR	Epilepsia.	2005					
Predictors of successful valproate withdrawal in	Atalar, A.Ç.,	Epilepsy and	2021	10.1016/j.yebeh.2021.107				
Pretreatment behavior and subsequent medication	Shinnar RC,	Neurology.	2017	17/09/2017	10.1212/WNL.0000000000004514			
Pretreatment cognitive deficits and treatment effe	Masur D, Sh	Neurology.	2013	04/10/2013	10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca			
Progabide treatment in severe epilepsy: a double-	Martínez-La	Epilepsia.	1984	10.1111/j.1528-1157.1984.tb03466.x				
Prognostic patterns and predictors in epilepsy: A	Beghi, E., B	Journal of N	2019			90	11	1276
Prognostic Significance of Response of the initial	Malik, M.A.,	Pakistan Paediatric Journal	2009					
Properties of antiepileptic drugs in the treatment	o Patsalos PN.	Epilepsia.	2005					
Prospective, open-label, add-on study of lamotrig	Farrell K, C	Pediatr Neurol	1997	01/04/1997	10.1016/s0887-8994(97)00010-6			
Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnor	Simister RJ,	Neurology.	2003	15/10/2003	10.1212/01.wnl.0000086903.69738.d			
Randomised comparative monotherapy trial of ph	de Silva M, J	Lancet.	1996	16/03/1996	10.1016/s0140-6736(96)90074-4			
Randomized trial of vigabatrin in patients with inf	Elterman RD	Neurology.	2001	24/10/2001	10.1212/wnl.57.8.1416			
Rapid infusion of sodium valproate in acutely ill	c Birnbaum A	Pediatr Neurol	2003					
Reading epilepsy in a patient with previous idiop	Valenti, M.P	Italian Journal of Neurological Science	1999					
Recent epileptic seizure from 60 immunocompron	Diarra, E.A.	Epilepsies	2009		10.1684/epi.2009.0229			
Role of valproate across the ages. Treatment of e	r Aldenkamp	Acta Neurol	2006					
Rufinamide in children and adults with Lennox-G	Coppola G,	Seizure.	2010	05/10/2010	10.1016/j.seizure.2010.09.008			
Safety and efficacy of divalproex sodium monothe	Beydoun A,	Neurology.	1997	01/01/1997	10.1212/wnl.48.1.182			
SCN1A IVSSN+5 polymorphism and response to	Haerian BS,	Pharmacogen	2012	13/10/2012	10.2217/pgs.12.127			
Second monotherapy in childhood absence epilep	Cnaan A, Shi	Neurology.	2017	18/12/2016	10.1212/WNL.0000000000003480			
Seizure aggravation by valproate in primary gener	Kutschenko,	Nervenarzt	2011		10.1007/s00115-010-3080-y			
Seizure characteristics and prognostic factors of	g Kerkhof, M.,	Epilepsia	2013		10.1111/epi.12437			
Seizure metaphors in children with epilepsy: A st	D'Angelosan	Epilepsy and Behavior	2015		10.1016/j.yebeh.2015.03.008			
Selected pharmacokinetic drug interactions during	Jastrzębski,	Aktualnosci Neurologiczne	2013					
Serum concentrations of pregabalin in patients wit	May TW, Ra	Ther Drug M	2007	29/11/2007	10.1097/FTD.0b013e31815d0cd5			
Serum nitrite and nitrate levels in epileptic child	r Karabiber, F	Brain and De	2004	10.1016/S0387-7604(03)				
Serum, urine, and saliva levels of ghrelin and obe	Taskin, E.,	A Pediatric Neurology	2014			51		3
Short term effects of valproate on infantile spasm	s Dyken PR, D	Pediatr Neurol	1985	01/01/1985	10.1016/0887-8994(85)90006-2			
Sleep changes with primary generalized epilepsy	Roder, U.U.,	Electroencep	1982					
Sleep disturbances among patients with epilepsy i	Komolafe, N	Annals of Af	2015			14	2	103
Sodium di-N-propylacetate (DPA) in the treatmen	Simon D, Pe	Epilepsia.	1975					

Sodium valproate (Epilim) in epilepsy: a trial.	Briant RH, FN Z Med J.	1978			
Sodium valproate and mental processes in newly	Marciani MCNeuropsych	Neuropsychobiology	1995	01/01/1995	10.1159/000119196
Sodium valproate in idiopathic generalized epilep	Christie, W., Bollettino - Lega Italiana contro l'Epile		1988		
Sodium valproate monotherapy and sex hormones	Nag, D., GarNeurology Int		1997	45	4 240
Sodium valproate, serum level and clinical effect	Gram L, FlacEpilepsia.	1Epilepsia	1979	01/06/1979	10.1111/j.1528-1157.1979.tb04808.x
Sodium valproate: a review of its pharmacologic	Pinder RM, JDrugs.	1977	01/02/1977	10.2165/00003495-197713020-00001	
Spectrum of EEG abnormalities during clozapine	Malow, B.A Electroencep		1994	91	3 205
Statistical issues in the assessment of the evidence	Williamson, Statistics in Medicine		2002		21 18
Stiripentol (Diacomit®) - A new option in the treat	Schweizer, SZeitschrift für Epileptologie		2008	10.1007/s10309-008-0320-2	
Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infanc	Chiron C, MLancet.	2000	23/11/2000	10.1016/s0140-6736(00)03157-3	
Stuporous Episodes During Treatment with Sodi	Marescaux, (Epilepsia		1982	23	3 297
Sweat gland vacuoles in Unverricht-Lundborg dis	Cochius J, CNeurology.	1Neurology	1994	10.1212/wnl.44.12.2372	
The differences in epileptic characteristics in pati	Shimizu, M., Brain and De		2012	34	7 546
The effect of chronic carbamazepine, valproic aci	Galas-ZgorzFunct Neuro		1996		
The effect of felbamate on valproic acid dispositi	Wagner ML, Clin Pharma	Clin Pharmacol Ther	1994	01/11/1994	10.1038/clpt.1994.170
The first line of therapy in a girl with juvenile my	Montouris G Epilepsia.	2Epilepsia	2009		
The influence of valproic acid therapy on the leve	Moller, J.C., International	Pediatrics	1989		
The investigation of EEG specificity in epileptic c	Khachidze, I International		2016	126	10 912
The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbar	Steinhoff BJ, Seizure.	2005	10/11/2005	10.1016/j.seizure.2005.09.011	
The SANAD II study of the effectiveness and cost	Marson A, B Lancet.	2021	11/04/2021	10.1016/S0140-6736(21)00246-4	
The SANAD study of effectiveness of valproate, l	Marson AG, Lancet.	2007	27/03/2007	10.1016/S0140-6736(07)60461-9	
The treatment of childhood epilepsy with sodium	Haigh D, ForDev Med Ch		1975		
The treatment of mitochondrial myopathies and en	Peterson PL. Biochim Bio	Biochim Biophys Acta	1995	10.1016/0925-4439(95)00039-7	
Thyroid hormone levels in children receiving carl	Aggarwal, APediatric Neurology		2011		45 3
Tiagabine in clinical practice: effects on seizure	Vossler DG, Epilepsy Beh	Epilepsy Behav	2013	10.1016/j.yebeh.2013.05.006	
Time to 12-month remission and treatment failure	Bonnett LJ, J Neuro	Neuro Neurosurg Psychi	2014	03/12/2013	10.1136/jnnp-2013-306040
Today's treatment of epilepsy with potassium bro	Stephani, U., Nervenheilkunde		1999		
Topiramate or valproate in patients with juveni	Levisohn PV Epilepsy Beh	Epilepsy Behav	2007	08/05/2007	10.1016/j.yebeh.2007.03.003
Topiramate pharmacokinetics in children with epi	Mikaeloff Y, Epilepsia.	2Epilepsia	2004	29/10/2004	10.1111/j.0013-9580.2004.65503.x
Topiramate, carbamazepine and valproate monoth	Privitera ME Acta Neurol		2003	10.1034/j.16	
Topiramate, carbamazepine, and valproate monol	Wheless JW, J Child Neur		2004	10.1177/088	
Treatment for teenagers with epilepsy.	Espir M, Ric Br Med J (C		1985		
Treatment of childhood epilepsy with valproic aci	Sherard ES JNeurology.	1Neurology	1980	01/01/1980	10.1212/wnl.30.1.31
Treatment of epileptic seizures resistant to phenol	Rudenko, A. Likars'ka sprava / Ministerstvo okhoror		2002		
Treatment of infantile spasms: results of a populat	Granström M Epilepsia.	1Epilepsia	1999	14/07/1999	10.1111/j.1528-1157.1999.tb00802.x
Treatment of intractable childhood epilepsy with	Ohtsuka Y, Epilepsia.	1Epilepsia	1992	01/01/1992	10.1111/j.1528-1157.1992.tb02300.x
Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Pati	Serafini, A., CNS Drugs		2019	10.1007/s40263-018-0066	
Treatment of the first tonic-clonic seizure does no	Leone, M.A. Neurology		2006	67	12 2227
Treatment of typical absence seizures and related	Panayiotopou Paediatr Dru		2001		
Unblinded, randomized multicenter trial comparin	Lee BI, No SSeizure.	2018	12/01/2018	10.1016/j.seizure.2017.12.008	
Updated ILAE evidence review of antiepileptic dr	Glaser, T., Epilepsia		2013		54 3
Valproate and clonazepam in the treatment of seve	livanainen M Arch Neurol	Arch Neurol	1982	01/04/1982	10.1001/archneur.1982.005101600420
Valproate as a mainstay of therapy for pediatric e	Guerrini R. Paediatr Dru		2006		
Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic	Sundqvist A, Ther Drug M	Ther Drug Monit	1998	29/04/1998	10.1097/00007691-199804000-00004
Valproate in the Treatment of Partial Epilepsies	Chadwick, C Epilepsia		1994		35
Valproate lowered the amplitude of visual and so	Kanazawa O Psychiatry C	Psychiatry Clin Neurosci	1997	24/02/1998	10.1111/j.1440-1819.1997.tb02612.x
Valproate monotherapy	Henriksen, C Epilepsia		1984		
Valproate monotherapy in 30 patients with partial	Dean JC, Pei Epilepsia.	1Epilepsia	1988	01/03/1988	10.1111/j.1528-1157.1988.tb04409.x
Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epil	Sundqvist A, Ther Drug M	Ther Drug Monit	1999	02/03/1999	10.1097/00007691-199902000-00014
Valproate monotherapy in partial seizures	Penry, J.K., JThe American Journal of Medicine		1988		84 1 SUPPL. 1
Valproate monotherapy in the management of gene	Chadwick D Epilepsia.	1Epilepsia	1987	01/01/1987	10.1111/j.1528-1157.1987.tb05766.x
Valproate sodium in epilepsy. A clinical trial incl	Mehrotra, T. The Journal		1990	38	4 277
Valproate treatment normalizes EEG functional cc	Clemens B, Epilepsy Res		2014	10.1016/j.ep	PubMed
Valproate versus carbamazepine for seizures	Reynolds EF N Engl J Me	N Engl J Med	1993	21/01/1993	10.1056/NEJM199301213280310
Valproate versus diazepam for generalized convul	Chen WB, G Eur J Neuro	Eur J Neurol	2011	12/05/2011	10.1111/j.1468-1331.2011.03420.x
Valproato de sodio: efeitos colaterais em crian	Ã§Garanito, M Rev. paul. p	Rev. paul. pedi	2009		LILACS article pt
Valproic acid (Depakene). A new anticonvulsant	Lewis JR. JAMA.	1978	10/11/1978		
Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacol	Mattson RH, Ann Neurol.	Ann Neurol	1978	01/01/1978	10.1002/ana.410030105
Valproic acid inhibits proliferation of human coro	Voisard, R., Coronary Artery Disease		2010		21 5
Valproic acid therapy inducing absence status evo	Shahar, E., APediatric Neurology		2002		26 5
Valproic acid versus ethosuximide in the treatmen	Sato S, Whit Neurology.	1Neurology	1982	01/02/1982	10.1212/wnl.32.2.157
Valproic acid. Review of a new antiepileptic dru	Bruni J, Wilk Arch Neurol		1979		
Valproic Acid: Update on Its Mechanisms of Acti	Johnston, D. Epilepsia	19	1984	10.1111/j.1528-1157.198	
Valproic acid-associated weight gain in older chil	Wirrell, E.C Pediatric Ne		2003	28	2 126
Video-EEG monitoring in diagnostics and treatme	Kozhokaru, Epilepsy and	Paroxysmal Conditions	2021		13 1
Vigabatrin and lamotrigine in intractable secondar	Perini, M., L Gazzetta Medica Italiana Archivio per l		1998		157 3

Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: (Wohlrab G, JNeuropediatr	Neuropediatrics	1998	26/08/1998	10.1055/s-2007-973549
Vigabatrin as add-on therapy in children and adol	Coppola G, JBrain Dev	1997	10.1016/s0387-7604(97)00063-6	
Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: (Aicardi J, M	Epilepsia	1996	10.1111/j.1528-1157.1996.tb00627.x	
Vigabatrin in childhood epilepsy: comparable effi	Sheth RD, B Clin Neurop	1996	10.1097/00002826-199619040-00002	
Vigabatrin in refractory childhood epilepsy. The I	Gherpelli JL Epilepsy Res	1997	10.1016/s0920-1211(97)00052-1	
Visual field constriction is not limited to children	Wohlrab G, JNeuropediatr	1999	10/09/1999	10.1055/s-2007-973477
Weight change associated with valproate and lam	Biton V, Mir Neurology	2001	13/02/2001	10.1212/wnl.56.2.172
Weight gain associated with valproate in childhoc	Demir E, Ay Pediatr Neurol	2000	29/07/2000	10.1016/s0887-8994(00)00133-8
Weight gain with valproate or carbamazepine--a r	Easter D, O Seizure	1997	01/04/1997	10.1016/s1059-1311(97)80065-9
What is the best treatment for childhood absence	€ Moon, K.T. American Family Physician	2011		
Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients fre	Callaghan N, N Engl J Me	1988	14/04/1988	10.1056/NEJM198804143181502
Withholding the choice of sodium valproate to yo	Mole TB, A Seizure	2015	10.1016/j.se	
Zidovudine-associated mitochondriopathy: Three	Elena, N., M Bulletin de la Societe de Pathologie Ex	2004		97

APÉNDICE. - 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.	2
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.	10
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.	11

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.	12
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.	13
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).	14
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.	15
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.	15
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	14
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.	18
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).	15
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.	17
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con	16

		razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	
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).	13
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.	14
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	13
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	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]).	14

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).	21
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).	21
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	22

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.
----------------	----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------