



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA**

Manuel Velasco Suarez



**“LEVETIRACETAM VERSUS VALPROATO DE MAGNESIO EN EL
CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS EN MUJERES JÓVENES CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL EN UN
CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”**

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. EITHEL ALEJANDRO VALENZUELA MENDÍVIL**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ**



Ciudad Universitaria, CD. MX., julio de 2023



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
TUTOR DE TESIS O TRABAJO

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE (Nombre de la Especialidad)

Ciudad de México, a 19 de julio de 2023.

ASUNTO: Carta de Autenticidad

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: **“LEVETIRACETAM VERSUS VALPROATO DE MAGNESIO EN EL CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS EN MUJERES JÓVENES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE



Eithel Alejandro Valenzuela Mendivil

(NOMBRE Y FIRMA)

TUTOR DE TESIS



Iris Enriqueta Martínez Juárez

(NOMBRE Y FIRMA)



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

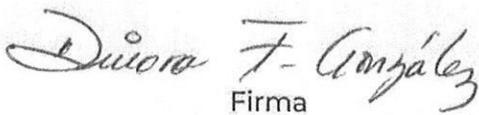
INNN-DI-DIC-294-2023
ASUNTO: Aprobación de Enmienda
Protocolo No. 81/22

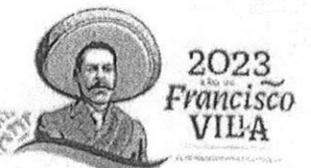
Carta Aprobación de Enmienda

Ciudad de México, México a 05 de julio, 2023
DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

<p>Comité de Investigación</p> <p>Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez Presidente</p> <p>Dra. Dinora Fabiola González Esquivel Secretario</p> <p>VOCALES</p> <p>Titular Dr. Pablo León Ortíz</p> <p>Titular Dra. Verónica Pérez de la Cruz</p> <p>Titular Dra. Sonia Iliana Mejía Pérez</p> <p>Titular Dr. Edgar Rangel López</p>	<p>La presente es para informar que la enmienda del protocolo de investigación No. 81/22, titulado “ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO Y RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ DE LA CIUDAD DE MÉXICO”, ha sido evaluada por el Comité de Investigación y dictaminada el día 05 de julio, 2023</p> <p>Los documentos adjuntos revisados y aprobados fueron los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incorporación de Dr. I Eithel Alejandro Valenzuela Mendivil, residente de tercer año de Neurología, con sede en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; se agregará como investigador, al protocolo de estudio No. 81/22 con base en el cual realizará su tesis de posgrado, cuyo título es “LEVETIRACETAM VERSUS VALPROATO DE MAGNESIO EN EL CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS EN MUJERES JÓVENES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”
--	---

ATENTAMENTE

<p>Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez Presidente</p>	<p>Dra. Dinora Fabiola González Esquivel Secretario</p>
<p> Firma</p>	<p> Firma</p>



OFICIO N° CEI/076/2023
ASUNTO: Protocolo 099/2023

Comité de Ética en Investigación

Dr. Pablo León Ortiz
Presidente

Dra. Adriana Ochoa Morales
Secretarla

Vocales:

Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Francisco Paz Rodríguez
Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Dra. Karina Carrillo Loza
Dr. Luis M. Pesci Eguía
Dra. Marie-Catherine Boll.
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Dra. Antonieta Sea Loranca

Dra. Adriana Ochoa Morales
Secretarla

Vocales:

Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Francisco Paz Rodríguez
Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Dra. Karina Carrillo Loza
Dr. Luis M. Pesci Eguía
Dra. Marie-Catherine Boll.
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Dra. Antonieta Sea Loranca

Dra. Adriana Ochoa Morales
Secretarla

Preside:

Dra. Claudia Vanessa Cano Nigenda
Dr. Francisco Paz Rodríguez
Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Dra. Karina Carrillo Loza
Dr. Luis M. Pesci Eguía
Dra. Marie-Catherine Boll.
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Dr. Iván Pérez Neri
Dr. Rodolfo Solís Vivanco
Dra. Antonieta Sea Loranca

Ciudad de México, a 11 de agosto de 2023

DRA. IRIS E MARTÍNEZ JUÁREZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL

ESTIMADA DRA. MARTÍNEZ:
PRESENTE.

En relación a su protocolo de investigación No.099/23 titulado. "LEVETIRACETAM VERSUS VALPROATO DE MAGNESIO EN EL CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS EN MUJERES JÓVENES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"

En opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Saludos Cordiales

ATENTAMENTE.


DR. PABLO LEÓN ORTIZ
PRESIDENTE

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

TESISTA.

Dr. Eithel Alejandro Valenzuela Mendívil

Médico residente de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Manuel Velasco Suárez.

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad o escuela: Facultad de Medicina.

Carrera: Especialidad en Neurología

Número de cuenta UNAM: 411000325

Correo electrónico: alextwain1@gmail.com

Teléfono: 9934029139

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez.

Médico adscrito a la clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez.

Teléfono: 5513845537

Correo electrónico: Imartinez@innn.edu.mx

“LEVETIRACETAM VERSUS VALPROATO DE MAGNESIO EN EL CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS EN MUJERES JÓVENES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”.

AUTORES:

EITHEL ALEJANDRO VALENZUELA MENDÍVIL, RESIDENTE (1).

IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ, INVESTIGADOR PRINCIPAL (2)

(1) MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA, DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ.

(2) MÉDICO ADSCRITO A LA CLÍNICA DE EPILEPSIA, DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	9
2. Marco teórico.....	10
2.1.Epilepsia Mioclónica Juvenil.....	10
2.2. Farmacología del ácido valproico.....	11
2.3.Farmacología del levetiracetam.....	12
2.4. Directrices del tratamiento de EMJ en mujeres en edad fértil y con deseos de embarazo.....	13
2.5.Tratamiento de la EMJ en mujeres en edad fértil.....	13
2.6.La suspensión de valproato y el inicio de otro fármaco anticrisis.....	15
2.7.Perspectiva a futuro.....	16
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Hipótesis.....	17
4.1.Hipótesis de trabajo.....	17
4.2.Hipótesis estadística.....	17
5. Objetivos	
5.1.Objetivo principal.....	18
5.2.Objetivos secundarios.....	18
6. Justificación.....	19
7. Diseño del estudio.....	20
8. Variables.....	22
9. Plan estadístico.....	31
10. Metodología.....	32
11. Consideraciones éticas.....	34
12. Consideraciones financieras.....	34
13. Resultados.....	35
14. Discusión.....	42
15. Conclusiones.....	47
16. Bibliografía.....	48
17. Anexos.....	51

1. ANTECEDENTES.

Las mujeres con diagnóstico de epilepsia, que se encuentran en edad reproductiva, suponen el 25% del total de pacientes con Epilepsia. Dentro de este grupo, más de dos terceras partes corresponden a mujeres jóvenes en edad fértil, con potencial de procrear: corresponde a toda mujer que abarque desde la menarca hasta la menopausia; aquí son incluidas aquellas mujeres que se encuentren sexualmente inactivas, con limitaciones físicas o cognitivas derivadas de la epilepsia, o aquellas que no tienen sexo con hombres. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico inicial en este grupo de pacientes incluye numerosas áreas de consideración, entre las que destacan las enlistadas a continuación: 1) efectos hormonales en el control de crisis, 2) efectos de la crisis y el fármaco a seleccionar en la fertilidad, 3) efectos en la métodos anticonceptivos, 4) efectos en el embarazo, 5) efectos del embarazo en el fármaco anticrisis y el control de crisis, 6) el efecto de las crisis epilépticas en el desarrollo del feto, y 7) el efecto de los fármacos anticrisis en el feto.

A diferencia de la epilepsia focal, en la que existen varias alternativas terapéuticas durante el embarazo, en la epilepsia generalizada idiopática éstas son muy limitadas, lo que hace sumamente difícil el tratamiento en este grupo de pacientes.

En el grupo de Epilepsia Mioclónica Juvenil, valproato ha sido la piedra angular del tratamiento, pero dado sus efectos teratogénicos, se han evaluado otras alternativas farmacológicas en el grupo de mujeres jóvenes. Levetiracetam ha sido una opción viable, ya evaluado en otros países, no así en México, por lo que es importante conocer el efecto que tiene este medicamento en mujeres mexicanas y si logra un mejor control de crisis respecto al valproato.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es considerada como un tipo de epilepsia idiopática generalizada, constituye el 25-30% de este grupo de epilepsias y el 10% de todos los tipos de epilepsia. Se describió desde 1957, y su primera definición fue asentada en la clasificación de la ILAE 1989 como un síndrome que aparece en la pubertad, entre los 12 y 18 años de edad, y se caracteriza por crisis bilaterales, simples o repetitivas, arrítmicas, compatible con mioclonías, que predominan en los miembros superiores; este elemento es imprescindible para hacer el diagnóstico, y puede acompañarse de crisis tónico clónico generalizadas (presentes en el 80-85% de los pacientes con EMJ), y en menor proporción, crisis de ausencia (30-35% de los pacientes con EMJ); ocurren frecuentemente en las mañanas, cerca del despertar, y son precipitadas por la privación de sueño^[1]. Las crisis mioclónicas preceden por lo general 1.3 a 3 años a la primera crisis tónico clónico generalizada, siendo esta última la causa de visita al servicio de urgencias por primera vez; se ha descrito que en un 25% de los pacientes, las crisis tónico clónico generalizadas ocurren antes que las mioclonías. Las mioclonías, que ocurren en un gran porcentaje de los pacientes en miembros superiores, consisten en breves sacudidas, espontáneas, breves (duración menor a 200 mseg), aisladas u ocasionalmente en clústeres, estos últimos en horas de la mañana. Las crisis son reactivas a la luz^{[1], [2]}.

El consenso internacional de criterios diagnósticos de EMJ propuso dos rubros de criterios: Clase I: Sacudidas mioclónicas en el despertar asociadas a alteraciones electroencefalográficas características en una edad de inicio entre los 10 y 25 años con inteligencia conservada; clase II: sacudidas mioclónicas del despertar, alteraciones electroencefalográficas generalizadas, acompañadas o no de mioclonías y una edad de inicio desde los 6 hasta los 25 años^{[2], [3] [17]}.

En el abordaje diagnóstico de estos pacientes, se suele pedir estudios de imagenología como resonancia magnética, los cuales por lo general son normales. La actividad interictal de fondo del electroencefalograma suele ser normal en la gran

mayoría de los casos, con brotes irregulares de punta – onda lenta o patrón de polipuntas en la fase ictal (clínica o electrográfica) [1], [7].

Su prevalencia se ha descrito similar entre hombres y mujeres, aunque en algunas series se ha documentado una prevalencia de hasta 60% en estas últimas [2], [3]. Debido a esto, ha sido importante establecer los objetivos claros sobre el tratamiento a largo plazo para el mejor control de crisis en pacientes con EMJ, énfasis relevante en mujeres en edad fértil, definida esta como el periodo comprendido entre la menarca y el último ciclo menstrual, rango que puede ir entre los 10 – 12 años hasta los 45 – 50 años, en nuestra población. El ácido valproico es el fármaco de elección desde hace muchos años, pero es conocido el potencial efecto teratogénico que tiene, por lo que no es recomendable su uso en este grupo poblacional [4], [5].

A continuación, se muestran los aspectos farmacológicos básicos del ácido valproico y del levetiracetam.

2.2. Farmacología del ácido valproico.

El ácido valproico tiene una compleja farmacología. Las acciones de esta molécula, compuesta por dos grupos propilos unidos a un ácido acético, incluyen: 1) potenciación de la transmisión GABAérgica, 2) disminución de la degradación de GABA, 3) inhibición de la transmisión excitatoria a través de los receptores NMDA, 4) bloqueo de los canales de Na dependientes de voltaje, 5) bloqueo de los canales de calcio, 6) modulación de la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica, entre algunos otros. Es debido a esta complejidad de mecanismos de acciones que hacen de este medicamento un excelente fármaco anticrisis (incluidas crisis generalizadas y de inicio focal), entre otras indicaciones (migraña, trastornos del ánimo); pero también, amplía el número de efectos adversos [6], [10].

Dentro de los mecanismos de teratogenicidad, la hipótesis más aceptada es que los antiepilépticos interfieren con el metabolismo de los folatos en el embrión a través de intermediarios tóxicos. El ácido valproico está clasificado como categoría **D** en el embarazo, con un riesgo de malformaciones fetales de 9.3 a 11% en monoterapia, que lo convierte en el fármaco más teratogénico que existe: fetos

expuestos pueden desarrollar defectos del tubo neural, como espina bífida, mielocela lumbosacro, malformaciones cardiovasculares, anomalías craneofaciales menores, entre otras [10]. La ILAE establece que, si se usa ácido valproico durante el embarazo, este debe ser utilizado en dosis que no exceda los 600mg/día, ya que a dosis mayores el Odd ratio para malformaciones congénitas mayores es de 3.7 a 10. En los hijos nacidos de madres que estuvieron expuestas al ácido valproico, se pueden apreciar, además, efectos en el desarrollo cognitivo, destacando deficiencias en el desarrollo motor y del lenguaje, aunado a prevalencia variable de desórdenes del espectro autista [7], [8], [10].

Además de los efectos potencialmente teratogénicos, es importante considerar otros efectos que suelen ser más frecuentes, como los siguientes: ganancia ponderal, pérdida de cabello, síndrome de ovario poliquístico, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, citopenias, entre otros más [10].

2.3. Farmacología del levetiracetam.

El levetiracetam tiene como principal mecanismo de acción la unión a la proteína vesicular sináptica SV2A, cuyo resultado es una disminución en la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica en un estado hiperactivo. Tiene buen perfil farmacocinético: biodisponibilidad >90%, baja unión a proteínas, sin metabolismo hepático, vida media de 8 horas, pocas interacciones farmacológicas [9].

LEV tiene evidencia clase I para el control de crisis mioclónicas, así como un amplio espectro, desde crisis de inicio focal hasta crisis de inicio generalizado o idiopático. Está clasificado en la **categoría C** en el embarazo, con una prevalencia de teratogénesis de 0 a 2.4%, aumentando sutilmente esta proporción si se usa en politerapia [6], [9].

En 2007 Deron realizó un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de levetiracetam en los primeros cuatro años de iniciado, con dosis que van de 250mg a 1500mg dos veces al día. De los 30 pacientes tratados, 80% tuvo libertad de crisis en el seguimiento y otros dos tuvieron reducción en la frecuencia de crisis [1], [9].

2.4. Directrices del tratamiento de EMJ en mujeres en edad fértil y deseo de embarazo.

La mayor parte de las mujeres con diagnóstico de cualquier tipo de epilepsia, que tienen libertad de crisis por al menos un año, permanecerán en dicha condición en caso de embarazarse, lo que se considera un patrón de riesgo predictivo sobre el control de crisis en la gestación. Esto es de suma importancia para pacientes que se encuentran en monoterapia. Dicho esto, si una mujer tiene deseo de embarazarse y usa valproato de magnesio, debe evaluarse el caso y valorar la rotación con otro fármaco anticrisis de similar efectividad y seguro para el feto, por lo que es recomendable demorar la concepción al menos dos años para dar seguimiento a la respuesta del nuevo medicamento. En caso de no tener otra opción terapéutica, debido a falla a tratamiento ya conocida o alguna otra contraindicación, se recomienda continuar con el valproato utilizando la menor dosis efectiva, preferentemente menor a 800mg/día, como se mencionó previamente en el apartado de farmacología del ácido valproico [7], [8].

Respecto a la suplementación con ácido fólico, se ha observado de forma objetiva que disminuye el riesgo de aborto espontáneo en mujeres con epilepsia, aunque no ha impactado en la reducción del riesgo de malformaciones congénitas mayores en aquellas que tienen tratamiento anticrisis, en especial valproato. De acuerdo con varios consensos, se otorga el grado de recomendación la indicación de uso de ácido fólico 4mg/día en mujeres en edad fértil, haciendo hincapié en su administración obligatoria en todo embarazo planeado desde los tres meses previos a la concepción y durante toda la gestación, para evitar riesgos de malformaciones fetales ya conocidas por cualquier causa independiente al uso de valproato [8], [10].

2.5. Tratamiento de la EMJ en mujeres en edad fértil.

El manejo de la EMJ de forma general incluye medidas no farmacológicas, dentro de las cuales destaca evitar la privación de sueño, la fotosensibilidad, el exceso de alcohol, entre otras. Respecto al tratamiento farmacológico, se conoce que la

epilepsia mioclónica juvenil es tratable con un grupo específico de fármacos anticrisis, pero puede ser agravado por otros. El valproato de magnesio es el tratamiento de elección en todas las epilepsias idiopáticas generalizadas, excepto en el grupo de mujeres en edad fértil; en este último, se propone la lamotrigina y el levetiracetam como de primera línea [8], [12].

Las tasas de respuesta a valproato son cercanas al 80%, de acuerdo con los hallazgos en el estudio SANAD, el cual comparó a este fármaco contra lamotrigina y topiramato en crisis generalizadas. El uso de dosis bajas (400mg) contra altas (1200mg) en 24 horas, no tuvo diferencia clínicamente significativa, de acuerdo con diversos grupos poblacionales analizados [8], [12].

El estudio SANAD-II comparó, en las crisis generalizadas idiopáticas, el uso de valproato de magnesio con levetiracetam; en el análisis por protocolo, el primero mostró superioridad contra el levetiracetam, mientras que este último fue no inferior al valproato. En este estudio se empiezan a mencionar al levetiracetam y la lamotrigina como alternativas terapéuticas para las epilepsias generalizadas, incluida la EMJ, en mujeres en edad fértil [11].

A partir del año 2007 se publican los primeros estudios en los cuales se propone al levetiracetam como un fármaco de primera línea para el control de las crisis epilépticas generalizadas, particularmente en las crisis mioclónicas (difíciles de tratar con fármacos diferentes al valproato o lamotrigina), en donde se observó, que en el grupo de pacientes correspondido entre 12 y 65 años con descontrol de crisis mioclónicas, cerca del 60% de estos logró una reducción mayor al 50% en la frecuencia de mioclonías por día. Asimismo, en años posteriores, quedó demostrada la superioridad de levetiracetam para el control de crisis tónico clónico generalizadas [11], [12], [13].

En el 2019, el consorcio EpiPGX demostró la efectividad del valproato sobre otros fármacos anticrisis, incluido el levetiracetam, en un análisis retrospectivo de 305 pacientes con JME, con una tasa de respuesta del 42.7% del primero, comparada con un 37.1% del segundo, pero sin ser una diferencia estadísticamente significativa [14], [15]. Propone, adicional, un algoritmo terapéutico que incluye como tratamiento inicial levetiracetam o lamotrigina, si bien este último tiene riesgo

potencial de exacerbación de mioclonías; como tratamiento alternativo, propone topiramato; en tercer rubro a fármacos como perampanel o zonizamida, y finalmente, ante la falla de los esquemas previos, al valproato de magnesio, en su menor dosis con efecto terapéutico [15].

El riesgo de teratogenicidad está influenciado, además de los efectos ya previamente comentados, por las dosis empleadas: dosis bajas se relacionan con tasas más bajas de malformaciones congénitas mayores. Así, la dosis mínima terapéutica de valproato (600mg) tiene una tasa de riesgo de malformación similar a la dosis máxima terapéutica de carbamazepina [10], [16].

2.6. La suspensión del valproato y el inicio de otro fármaco anticrisis.

Hasta el presente año, 2023, se han realizado pocos estudios que evalúen el efecto del uso de valproato y el empleo de alternativas a este, en mujeres en edad fértil, valorando la tasa de efectividad y de recaída. En Italia, se realizó un estudio retrospectivo en el año de 2019 que evaluó los hábitos de prescripción de médicos y las implicaciones sobre conductas evitativas y empleo de valproato en mujeres en edad reproductiva, a lo largo de 38 años. Uno de los rubros que destacó fue el de las características clínicas y desenlaces de mujeres en edad fértil sin embarazo, en quienes se modificó el tratamiento de valproato (inicial) a otra opción: se observó que de 51 pacientes que cumplieron este requisito, hubo empeoramiento en el 70%, y de estas, un 36% regresó al tratamiento original (valproato). Una situación similar ocurrió en pacientes con plan de embarazo en el corto plazo [14].

Lo anteriormente citado fue valorado en una población europea, en donde se corrobora la superioridad del valproato de magnesio sobre otras opciones, en la tasa de control de crisis en Epilepsias generalizadas [14], [16]. Esto conlleva a realizar estudios similares en nuestra población, y enfatiza la necesidad de retroalimentar con la paciente los diferentes riesgos y beneficios que conlleva tomar cualquier decisión sobre continuar o rotar el valproato por otra opción terapéutica, considerando factores intrínsecos del paciente como el fondo genético o la idiosincrasia [18].

2.7. Perspectiva a futuro

Desde hace más de 15 años se ha postulado al levetiracetam como una opción viable, ya que se demostró su efecto antimiolónico en varios estudios, y a diferencia de otros fármacos anticrisis que tienen el mismo efecto, como lamotrigina, piracetam, clobazam, tiene mejor perfil de bioseguridad en el embarazo. Se han realizado múltiples estudios en diferentes países como se comentó previamente donde se evidencia la seguridad de este, no así en nuestro país, por lo que es prioritario conocer el efecto que tiene el levetiracetam en mujeres mexicanas respecto a la disminución en la frecuencia o bien, la libertad de crisis.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El uso de levetiracetam es igual de eficaz que valproato de magnesio en el control de crisis epilépticas en mujeres en edad fértil con diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil, adscritas a la clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

4. HIPÓTESIS

4.1. Hipótesis de trabajo

El tratamiento con levetiracetam es superior en el control de crisis epilépticas en epilepsia mioclónica juvenil que la monoterapia con valproato de magnesio en pacientes mujeres en edad fértil adscritas a la consulta externa de la clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

4.2. Hipótesis estadística

I. Nula

El tratamiento con levetiracetam no es superior en el control de crisis epilépticas en epilepsia mioclónica juvenil que la monoterapia con valproato de magnesio en pacientes mujeres en edad fértil adscritas a la consulta externa de la clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

II. Alterna

El tratamiento con levetiracetam es superior en el control de crisis epilépticas en epilepsia mioclónica juvenil que la monoterapia con valproato de magnesio en pacientes mujeres en edad fértil adscritas a la consulta externa de la clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal.

- Comparar la eficacia de levetiracetam versus valproato de magnesio en el control de crisis en mujeres en edad fértil con diagnóstico de Epilepsia Mioclónica Juvenil, en la consulta de Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología.

5.2. Objetivos secundarios/específicos

- Describir los factores demográficos asociados a la eficacia del tratamiento de primera línea versus levetiracetam.
- Establecer la relación de eficacia en las opciones de tratamiento y el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia.

6. JUSTIFICACIÓN

El uso de levetiracetam para el manejo de Epilepsia Mioclónica juvenil en mujeres jóvenes es una mejor opción viable, debido al menor número de efectos secundarios y teratogénicos, comparado con valproato de magnesio, considerado este último la terapia ideal en estos casos.

Existen pocos estudios en la población mexicana que comparen la eficacia de levetiracetam en el control de crisis epilépticas, sobre valproato de magnesio, en este grupo de pacientes.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

a. Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes mujeres con diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil.

II. Población elegible:

Pacientes mujeres con diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil en el grupo etario de 15 a 45 años de edad, que sean atendidas en la consulta externa del INNN.

III. Población de estudio:

Pacientes mujeres con diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil en el grupo etario de 15 a 45 años, y que se encuentren en tratamiento ya sea con valproato o levetiracetam.

IV. Método de muestreo:

Muestreo no probabilístico: por conveniencia

V. Tamaño de muestra:

122 mujeres de 15 a 45 años, obtenidas a partir de la base de datos del Programa Prioritario de Epilepsia.

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

No aplica.

VII. Tamaño de efecto

No aplica.

VIII. Nivel de confianza

95% (alfa de 0.05)

IX. Poder estadístico

90% (beta 0.10)

b. Criterios de selección

I. Inclusión

- Tener diagnóstico de Epilepsia mioclónica juvenil.
- Pacientes en edad >15 años y <45 años
- Estar en tratamiento con valproato de magnesio o levetiracetam en monoterapia o en politerapia por al menos seis meses.
- Pacientes en seguimiento por la consulta externa de Epilepsia.
- Contar con expediente clínico completo.

II. Exclusión

- Hombres
- Pacientes en edad <15 años y >45 años
- No usar ningún tratamiento anticrisis.
- Pacientes que no cuenten con registro en el Instituto Nacional de Neurología.
- Contar con expediente clínico incompleto.

III. Eliminación

- Pacientes que pierdan seguimiento por la consulta externa mayor a 6 años o que tengan un diagnóstico diferente al de Epilepsia mioclónica juvenil.

8. VARIABLES

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Mioclónías	Movimientos involuntarios rápidos de corta duración y amplitud variables que se originan en el Sistema Nervioso Central	Tipo de crisis epiléptica caracterizada por gran amplitud y frecuencia variable en uno o más segmentos corporales, con duración <200mseg.	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Frecuencia mensual de crisis mioclónicas desde la última consulta	Número de crisis mioclónicas presentadas en un tiempo asignado	Número de crisis mioclónicas presentadas en un mes	Cuantitativa discreta	Número de crisis (0 a 99)
Frecuencia anual de crisis mioclónicas desde la última consulta	Número de crisis mioclónicas presentadas en un tiempo asignado	Número de crisis mioclónicas presentadas en un año	Cuantitativa discreta	Número de crisis (0 a 99)

Antecedentes mensuales de crisis mioclónicas desde la última consulta	Referente de crisis mioclónicas en un mes	Presencia de crisis mioclónicas en un mes	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Antecedentes anuales de crisis mioclónicas desde la última consulta	Referente de crisis mioclónicas en un año	Presencia de crisis mioclónicas en un año	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Crisis de ausencia	Tiempo durante el cual una persona no es capaz de seguir órdenes ni interactuar con su medio	Tipo de crisis epiléptica generalizada caracterizada por arresto del comportamiento o súbito, duración de segundos, y posterior recuperación del estado basal sin fenómeno post ictal.	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Frecuencia mensual de crisis de ausencia	Número de crisis de ausencia presentadas	Número de crisis epilépticas de ausencia	Cuantitativa discreta	Número de crisis (0 a 99)

	en una unidad de tiempo	presentados en un mes		
Frecuencia anual de crisis de ausencia	Número de crisis de ausencia presentadas en una unidad de tiempo	Número de crisis epilépticas de ausencia presentados en un año	Cuantitativa a discreta	Número de crisis (0 a 99)
Antecedentes mensuales de crisis de ausencia	Referente de crisis de ausencia en un mes	Presencia de crisis de ausencia en un mes	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Antecedentes anuales de crisis de ausencia	Referente de crisis de ausencia en un año	Presencia de crisis de ausencia en un año	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Crisis tónico – clónico generalizadas	Tipo de crisis que se caracterizan por pérdida del estado de alerta y contracciones musculares violentas sincrónicas.	Crisis epiléptica con inicio variable (focal o generalizada), posición tónica inicial y movimientos clónicos con duración de tres a cinco minutos.	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Frecuencia anual de crisis tónico	Número de crisis presentadas	Número de crisis epilépticas de	Cuantitativa a discreta	Número de crisis (0 a 99)

clónico generalizadas	en una unidad de tiempo	este tipo presentados en un año		
Antecedente de crisis tónico clónico generalizadas	Referente de crisis tónico clónico generalizadas	Presencia de crisis de tónico clónico generalizadas	Cualitativa dicotómica nominal	0: Sí 1: No
Tiempo libre de crisis desde la última consulta	Unidad de tiempo en la que no hay presencia de crisis epilépticas	Periodo en el que el paciente permanece sin episodios de crisis epilépticas	Cuantitativa discreta	Número de crisis (0 a 99)
Patrón catamenial de crisis	Presencia de crisis epilépticas durante el ciclo menstrual que es mayor al número de crisis fuera de esta etapa.	Aumento del doble o más en la frecuencia de crisis epilépticas durante una etapa específica del ciclo menstrual durante al menos dos ciclos menstruales consecutivos.	Cualitativa dicotómica nominal	0: Sí 1: No
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad

				de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, transcurrido desde su nacimiento hasta la actualidad	Años cumplidos al momento del inicio de la evaluación	Cuantitativa discreta	15 – 45 años
Uso previo de valproato	Tratamiento basado en valproato en el inicio o evolución de la enfermedad	Terapia basada en mono o politerapia en la que se incluye al valproato en el inicio o evolución de la enfermedad	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Intento de cambiar valproato por otro fármaco anticrisis	Prueba terapéutica con otro fármaco distinto al valproato	Ensayo basado en cambiar el valproato por otro fármaco anticrisis con mejor perfil de bioseguridad en mujeres en edad fértil	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No

Número de fármacos actuales	Cantidad de fármacos anticrisis usados en la unidad de tiempo de estudio	Cifra de fármacos anticrisis que emplea el paciente	Cuantitativa a discreta	1 a 4
Uso actual de valproato	Empleo de valproato en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la que se incluye al valproato	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Dosis actual de valproato	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de valproato en 24 horas	Cuantitativa a continua	0.1mg o >
Uso actual de Levetiracetam	Empleo de levetiracetam en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la que se incluye	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No

		al levetiracetam		
Dosis actual de Levetiracetam	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de levetiracetam en 24 horas	Cuantitativa continua	0.1mg o >
Uso actual de lamotrigina	Empleo de lamotrigina en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la que se incluye a lamotrigina	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Dosis actual de lamotrigina	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de lamotrigina en 24 horas	Cuantitativa continua	0.1mg o >
Uso actual de topiramato	Empleo de topiramato en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No

		que se incluye al topiramato		
Dosis actual de topiramato	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de topiramato en 24 horas	Cuantitativa continua	0.1mg o >
Uso actual de oxcarbazepina	Empleo de oxcarbazepina en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la que se incluye a oxcarbazepina	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No
Dosis actual de oxcarbazepina	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de oxcarbazepina en 24 horas	Cuantitativa continua	0.1mg o >
Uso actual de carbamazepina	Empleo de carbamazepina en el momento del estudio	Monoterapia o politerapia actual para manejo de Epilepsia mioclónica juvenil en la	Cualitativa nominal	0: Sí 1: No

		que se incluye a carbamazepina		
Dosis actual de carbamazepina	Medida de la cantidad de fármaco anticrisis administrada en un día	Cantidad total administrada de carbamazepina en 24 horas	Cuantitativa continua	0.1mg o >
Tiempo de tratamiento	Periodo determinado en el cual ocurre una sucesión de eventos	Periodo transcurrido desde el inicio del fármaco anticrisis hasta la inclusión en el estudio	Cuantitativa discreta	6 meses a 99 años

9. PLAN ESTADÍSTICO

Descriptivo

El análisis descriptivo incluye el análisis de las características demográficas de cada una de las pacientes, así como la estratificación de acuerdo con el uso de valproato de magnesio o levetiracetam como tratamiento anticrisis, así como la presencia o ausencia de alguno de los tres tipos de crisis que definen la Epilepsia mioclónica juvenil. Las variables continuas que no tengan una distribución normal se reportarán como medianas e intervalo intercuartílico. Las variables que cumplan la distribución normal se reportarán como media con distribución estándar.

Analítico (inferencial)

En el análisis estadístico inferencial, se considerará la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para comparar variables cualitativas (tipo de crisis y fármaco utilizado), mientras que para la comparación de variables cuantitativas (frecuencia de crisis en el tiempo establecido) se utilizará la prueba T de Student o Mann Whitney.

Para demostrar asociación entre variables dependientes e independientes se realizará un análisis multivariado.

Paquetería utilizada

Hoja de cálculo de Microsoft Excel para recolección de datos
SPSS v26,0.

10. METODOLOGÍA

Se analizaron los efectos de distintas variables demográficas, clínicas, radiológicas. La información recabada se colectó en una base de datos de Microsoft Excel; posteriormente, el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v26.0.

Se consideraron como variables independientes la edad, el fármaco anticrisis, el uso previo de valproato incluido el intento de cambiarlo por otro, y el tiempo de tratamiento; y las variables dependientes: el tipo de crisis que conforma la definición de Epilepsia mioclónica juvenil (crisis mioclónica, crisis de ausencia y crisis tónico clónico generalizada) cada una por separado, así como la frecuencia de cada una de ellas, y se adiciona el patrón catamenial de crisis.

Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez	Análisis estadístico y revisión del protocolo.
2	Dr. Eithel Alejandro Valenzuela Mendívil	Captura de información obtenida de los estudios del expediente clínico físico o electrónico, así como revisión de estos y realizar el análisis estadístico.

Recursos materiales

Expediente clínico físico localizado en el archivo clínico.

Expediente clínico electrónico en el sistema Sigma del Instituto Nacional de Neurología.

Procedimiento de obtención consentimiento informado

Al ser un estudio prospectivo, no ameritó uso de carta de consentimiento informado.

Intervención propuesta

No aplica. En este estudio de tipo observacional no se realizará ningún tipo de intervención, ya que la información será obtenida del expediente electrónico.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se realizará a través del análisis del expediente clínico electrónico para obtener datos que corresponden con las variables de estudio.

Manejo y procesamiento de datos

Una vez obtenidos los datos, se recopilarán en una hoja de base de datos de Excel, para su posterior uso en el programa de análisis estadístico SPSS v26.0.

Seguridad y reporte de eventos adversos

Al no ser un estudio de intervención, no aplica este rubro.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la Declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud, en cuanto a la investigación médica en seres humanos.

Se aseguró la calidad de los datos obtenidos a través de los expedientes. Una vez recolectados, su manejo, análisis e interpretación se realizó de acuerdo con el protocolo del estudio.

Todos los procedimientos se efectuaron de acuerdo con lo estipulado en las Guías Éticas Internacionales y del INNN.

12. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

No conllevó ningún tipo de gasto económico, sólo el seguimiento, mismo que se realizó vía consulta externa del Instituto Nacional de Neurología.

Estudio patrocinado

No aplica

Recursos económicos con los que se cuenta:

No se cuentan con programas que proporcionen recursos económicos para la realización de este estudio.

Recursos económicos por solicitar:

Por el momento el estudio no se ha incluido en alguna convocatoria de investigación para obtener recursos para el estudio.

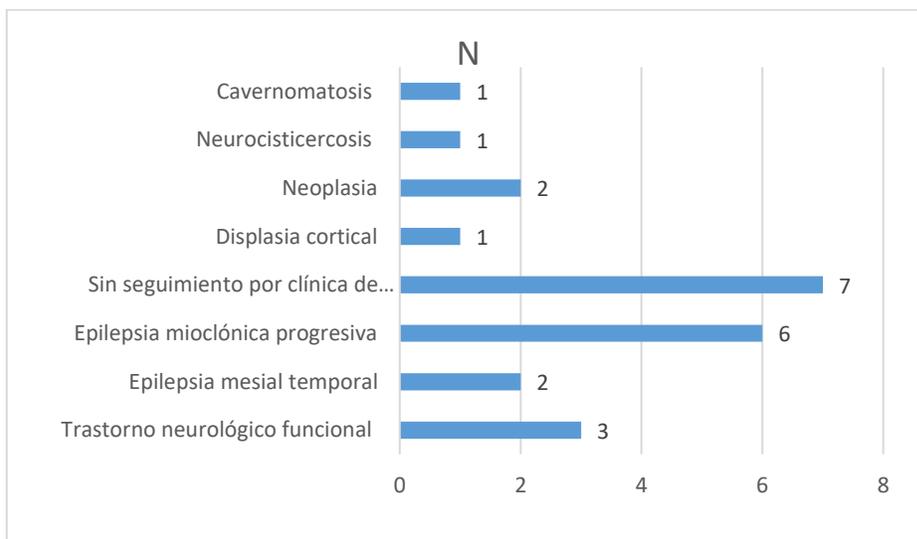
Análisis de costo por paciente:

La evaluación y posterior seguimiento de los pacientes no genera costo, ya que este es sufragado por la institución.

13.RESULTADOS.

Se analizaron un total de 167 pacientes que pertenecen a la base de datos de la clínica de Epilepsia y del Programa Prioritario de Epilepsia del Instituto. De estas, 23 pacientes cumplen criterios de eliminación al tener otros diagnósticos alternativos a Epilepsia mioclónica juvenil, durante el abordaje y seguimiento posterior.

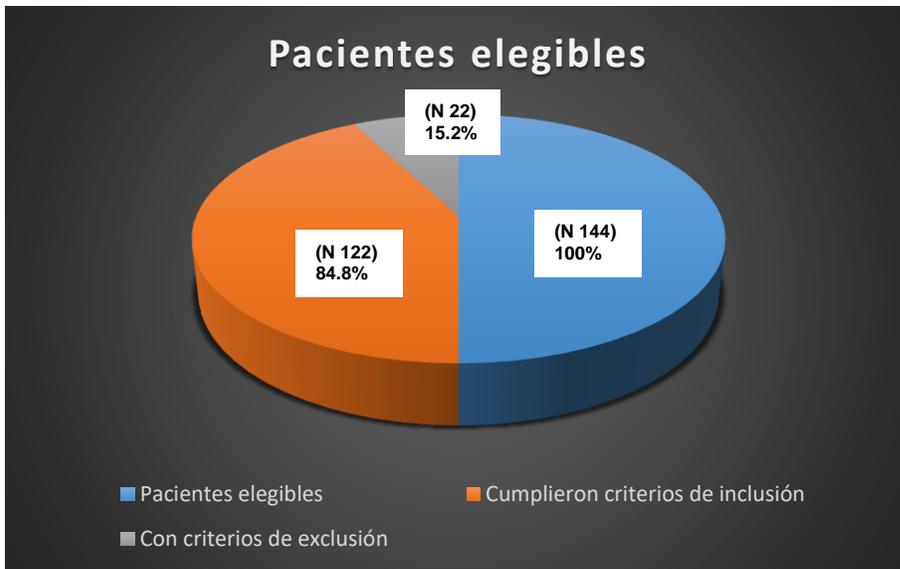
Causas de eliminación.



Gráfica 1.

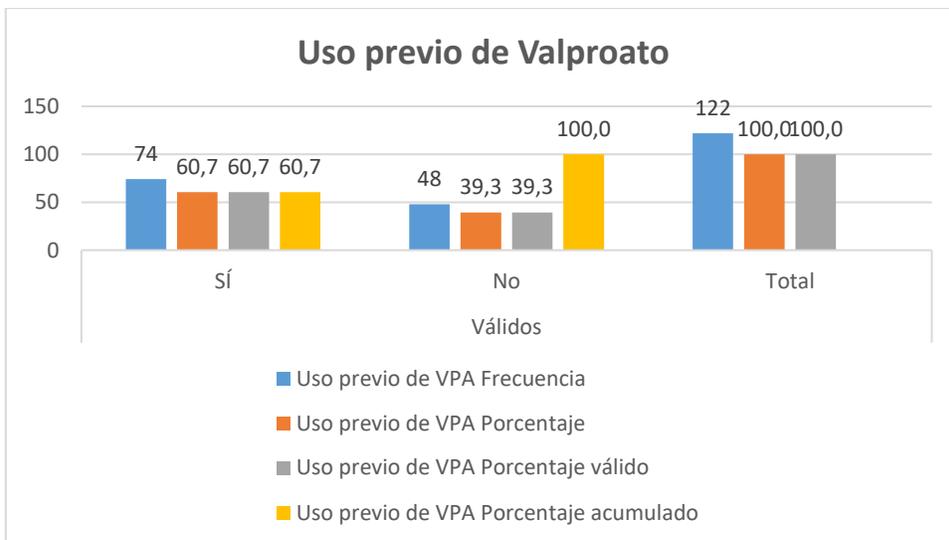
De las 144 pacientes restantes, 22 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión, principalmente por edad, ya que estas tenían más de 45 años cumplidos al momento de la elaboración de este trabajo.

Quedaron finalmente 122 pacientes elegibles para el análisis.



Gráfica 2.

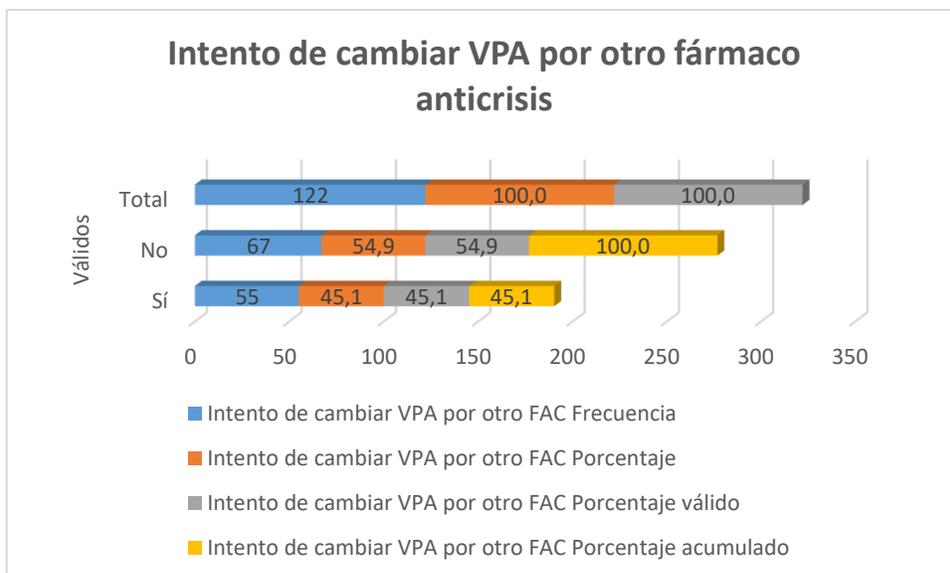
Al ser valproato la piedra angular en el tratamiento de la Epilepsia mioclónica juvenil, se realizó un análisis sobre el número de pacientes que actualmente usan una terapia distinta, si estas en el pasado tuvieron como tratamiento valproato. Aquellas que lo continúan usando, se han consignado en el grupo de Sí.



Gráfica 3.

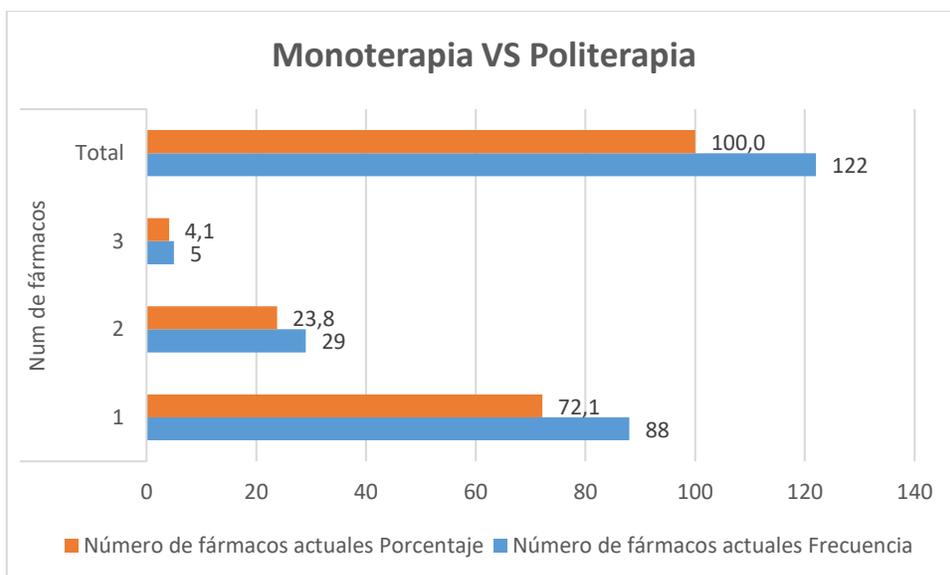
De igual forma, se hizo una revisión exhaustiva en el expediente de cada paciente, y se documentó si se intentó realizar cambio de valproato a levetiracetam o a otra terapia farmacológica diferente al primero. Incluso en aquellas que siguen

usándolo, se evidenció que hubo intentos de cambio, pero sin éxito, por aumento de crisis o por toxicidad farmacológica.



Gráfica 4.

El objetivo principal de nuestro estudio fue la comparación de la efectividad clínica entre dos fármacos: valproato y levetiracetam; sin embargo, consideramos relevante conocer si nuestras pacientes usaron o usan actualmente dos o más fármacos, lo cual puede influir en la respuesta terapéutica.



Gráfica 5.

A continuación, se muestran las frecuencias y porcentajes correspondientes de pacientes que usan valproato de magnesio y levetiracetam, así como de otras terapias incluidas (lamotrigina, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina).

Uso actual de Valproato

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	53	43.4%
No	69	56.6%
Total	122	100%

Tablas 1 y 2.

Uso actual de Levetiracetam

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	74	60.7%
No	48	39.3%
Total	122	100%

Uso actual de Lamotrigina

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	27	22.1%
No	95	77.9%
Total	122	100%

Tablas 3 y 4.

Uso actual de Topiramato

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	3	2.5%
No	119	97.5%
Total	122	100%

Uso actual de Oxcarbazepina

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	1	0.8%
No	121	99.2%
Total	122	100%

Tablas 5 y 6.

Uso actual de Carbamazepina

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	2	1.6%
No	120	98.4%
Total	122	100%

Posteriormente, y tomando al número total de pacientes que se encontraron en monoterapia, se descartaron todas aquellas que tomaban un medicamento diferente a valproato y a levetiracetam para realizar una comparativa.

Monoterapia entre Valproato y Levetiracetam.

	n (pacientes)	Media (Edad)	Desviación tip	Error tip de la media
Valproato	30	31.7	8.43	1.540
Levetiracetam	46	26.59	6.15	0.907

Tabla 7.

A continuación, se realiza una comparación de estas dos monoterapias y su eficacia medida en la frecuencia mensual o anual de los tres diferentes tipos de crisis, teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento y el tiempo libre de crisis desde la última consulta.

Tabla 8.

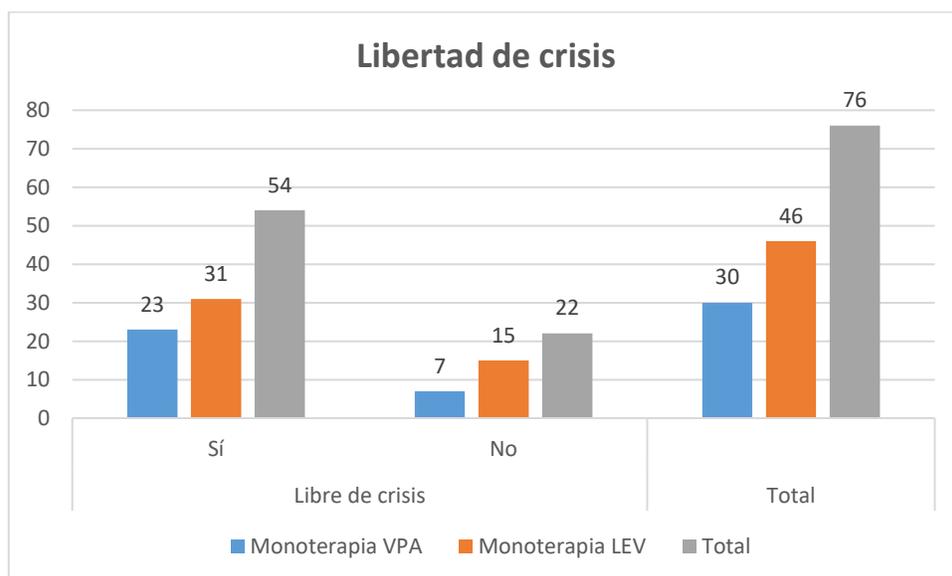
VPA vs LEV		Número de pacientes	Media de la variable (frecuencia de crisis / años)	Desviación tip	Error tip de la media
Tiempo de tratamiento en años	VPA monoterapia	29	16.97	8.76	1.627
	LEV monoterapia	46	11.85	6.57	0.969
Frecuencia mensual de mioclonías	VPA monoterapia	30	4.1	6.613	1.207
	LEV monoterapia	46	4.9	8.227	1.213
Frecuencia anual de mioclonías	VPA monoterapia	30	0.43	1.88	0.345
	LEV monoterapia	46	0.22	0.629	0.093
Frecuencia mensual de ausencias	VPA monoterapia	30	0.87	2.34	0.428
	LEV monoterapia	46	1.43	4.722	0.696
Frecuencia anual de ausencias	VPA monoterapia	30	0.00	0.0	0.0
	LEV monoterapia	46	0.15	0.595	0.088
Frecuencia mensual de crisis TCG	VPA monoterapia	30	4.5	7.52	1.37
	LEV monoterapia	46	11.5	35.92	5.29
Tiempo libre de crisis desde última consulta	VPA monoterapia	30	4.43	3.72	0.67
	LEV monoterapia	46	2.78	2.03	0.49

Al comparar la edad de las pacientes y el tratamiento empleado, se obtuvo el siguiente resultado.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. Valor "p"	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	6.825	.011	3.054	74	.003	5.113	1.674	1.777	8.449
	No se han asumido varianzas iguales			2.861	48.834	.006	5.113	1.787	1.522	8.704

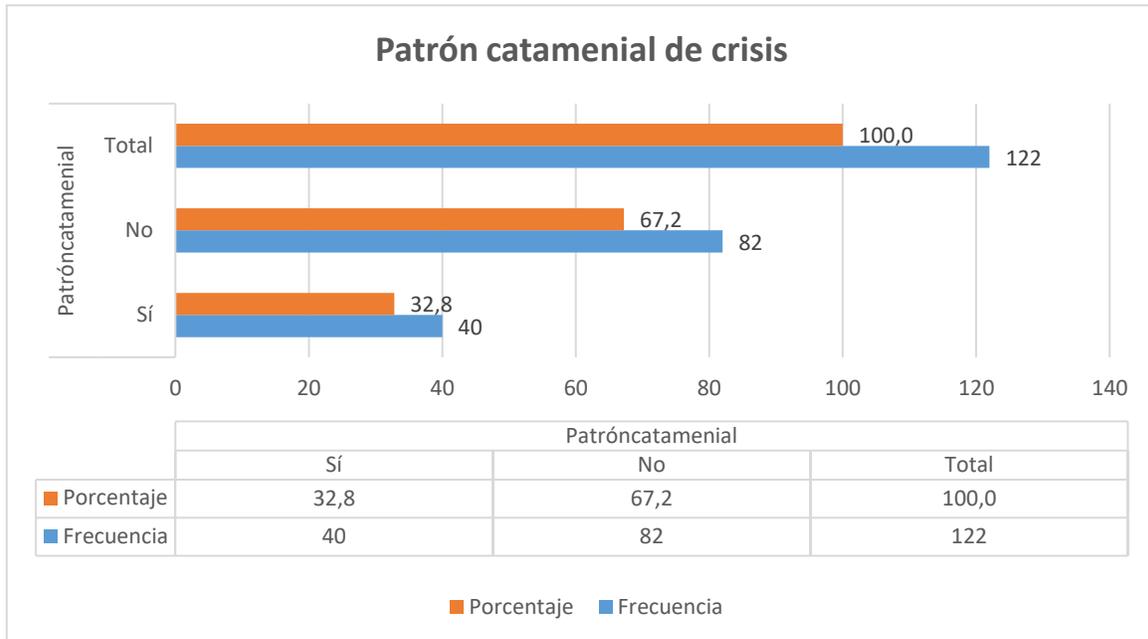
Tabla 9.

Libertad de crisis. Uno de los parámetros más relevantes en este estudio es comparar la libertad de crisis entre los pacientes que usan monoterapia con valproato y con levetiracetam, lo cual se evidencia en la siguiente tabla.



Gráfica 6.

Por último, y no menos relevante para nuestro estudio, se adicionó una variable dependiente que muestra la predisposición a descontrol de crisis durante el periodo menstrual de las pacientes; se muestra en la siguiente gráfica.



Gráfica 7.

14. DISCUSIÓN.

La epilepsia mioclónica juvenil es el prototipo de epilepsia idiopática generalizada (EIG), con un porcentaje que abarca del 25 al 35% de este grupo, y hasta el 10% de todas las causas de epilepsia, y cuyo nombre hace alusión al tipo de crisis que más prevalece y que es indispensable para el diagnóstico y a la edad de diagnóstico, típicamente antes de los 25 años y después de los 10 – 12 años. La edad promedio de diagnóstico es de 15 años, el radio hombre:mujer es similar, aunque en algunas series se ha reportado prevalencia sutil de mujeres.

A lo largo de los años, y de acuerdo con las modificaciones en las clasificaciones de la Liga Internacional en contra de la Epilepsia (ILAE), se ha modificado el nombre del grupo al que pertenece la EMJ: en 1989 se clasificaba como una EIG; luego en 2010, se cambia el término a idiopático, y finalmente, en la aún vigente clasificación de 2017, se preserva el nombre de EIG, en donde permanece, junto con la Epilepsia de Ausencia Infantil (EAI), Epilepsia de Ausencia Juvenil (EAJ), y Epilepsia con Crisis Tónico – Clónico Generalizadas aisladas (ECTCG).

Hasta este momento, respecto a su etiopatogenia, se conoce poco, y se han atribuido mecanismos poligénicos. Algunos de los genes identificados son: EFHC1, cuya mutación se ha encontrado en hasta el 10% de los casos de EMJ; CACNB4, GABRA1, GABRD, ICK, CASR. Otra causa genética, diferente a mutación, es la metilación como forma de modulación epigenética: el ejemplo más representativo es la metilación del contranporte SLC12A2, así como en algunas proteínas como BRD2. Entre un 30 – 40% de los pacientes, tiene antecedente familiar de epilepsia.

Respecto a la clínica, las crisis mioclónicas definen este trastorno, las cuales están presentes en casi la totalidad de los casos; las crisis tónico clónico generalizadas son las segundas en frecuencia, apareciendo entre el 80 y 100% del total, mientras que las crisis de ausencia ocurren en sólo el 20 – 40% de los casos, lo cual se puede observar en la estadística de nuestro grupo de pacientes. Las crisis son más frecuentes en las mañanas, las mioclonías aquí involucran ambos miembros superiores, con consciencia preservada; en un porcentaje no despreciable de pacientes, posterior a una salva de crisis mioclónicas, sobreviene

una crisis tónico – clónico generalizada, llamada en conjunto “crisis mioclónica – tónico clónico”. Las crisis de ausencia, en menor proporción, casi siempre preceden en 5 – 10 años a las crisis mioclónicas. Una cualidad de las crisis de EMJ es que son más fotosensibles, y se agravan mucho más, a diferencia de otras, con la privación de sueño o ingesta de alcohol.

La cognición en estos pacientes es prácticamente normal; se han encontrado algunas fallas sutiles en pruebas psicológicas, como alteraciones en la fluencia verbal, atención, velocidad de procesamiento de información, planeación y organización. Estas últimas alteraciones podrían obedecer a efectos deletéreos de algunos fármacos anticrisis, frecuencia aumentada de crisis o nivel de educación del paciente.

Las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes, destacando el trastorno de ansiedad generalizada como el más prevalente, en hasta el 50% de los casos. Otras que se han relacionado son trastornos de la personalidad, clúster B (impulsividad, inestabilidad emocional).

El diagnóstico es clínico. Respecto a la batería de métodos diagnósticos de soporte, se encuentran: 1) electroencefalograma, en el que se encuentran anomalías interictales hasta el 75% de los pacientes, con el patrón clásico de polipunta bilateral de 4-6Hz o descargas de ondas lentas de origen frontal sobre un fondo normal, la reactividad a la luz se encuentra entre el 35 hasta el 90% de los casos. El patrón ictal se caracteriza por un patrón de polipunta-onda lenta de 3-4Hz de predominio frontocentral. La resonancia magnética generalmente es normal, y de encontrarse alguna alteración, se pone en duda el diagnóstico de EMJ y se plantean otras alternativas diagnósticas.

El tratamiento de elección es el valproato de magnesio, considerado de primera línea, capaz de controlar los tres tipos de crisis epilépticas del espectro de la EMJ, con una eficacia de cerca del 80%. Debido a la alta teratogenicidad de este, desde hace varios años se han creado estrategias para evitar su uso en mujeres en edad fértil, destaca aquí levetiracetam, ya que este ha demostrado disminuir la frecuencia de crisis mioclónicas en similar magnitud a la de valproato, lo que se ha convertido en una terapia esperanzadora. En varios países se hicieron numerosos estudios

comparando a estos dos medicamentos, aunque en la mayoría prevalece la superioridad del valproato, la eficacia de levetiracetam no es despreciable, por lo que se ha definido como terapia de primera línea en mujeres jóvenes.

La idea de replicar la metodología de los estudios descritos en el resumen inicial, en nuestro país, es novedosa, al intentar hacer un análisis sobre la tasa de efectividad en pacientes mexicanas a las que se les indica levetiracetam como terapia inicial. En el análisis realizado, además de comparar sólo al levetiracetam y valproato como monoterapias, decidimos incluir al resto de medicamentos que usan nuestras pacientes, así como ver si tienen monoterapia o politerapia, valorar si las que actualmente tienen una terapia diferente al valproato, usaron antes este último, y si de forma inicial todas las pacientes intentaron hacer un cambio rotatorio de valproato hacia otro fármaco anticrisis con mejor perfil de bioseguridad en el embarazo, y de estas cuántas no lograron hacerlo por diversas etiologías (predisposición a más crisis, efectos adversos).

En nuestro estudio, 23 pacientes fueron cumplieron criterios de eliminación al tener diagnósticos diferentes al de EMJ o al perder seguimiento mayor a 6 años (*gráfica 1*). 144 pacientes que tuvieron seguimiento adecuado cumplieron criterios de diagnóstico de EMJ; sin embargo, de acuerdo con nuestros criterios establecidos, se excluyeron a 22 pacientes que tenían más de 45 años (*gráfica 2*).

De un total de 122 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, el 60% tuvo antecedente de haber usado valproato, mientras que el 40% no lo ha usado; en el primer porcentaje incluimos a pacientes que lo siguen usando, ya sea en mono o politerapia: todo esto refleja la preponderancia que ha tenido como tratamiento antimioclónico por excelencia (*gráfica 3*). En la *gráfica 4* se observa que en el 45% de las pacientes se intentó realizar el cambio de valproato por otro fármaco: destacó que esto ocurrió más en pacientes menores de 30 años; en el grupo “no se intentó cambiar” se han incluido a pacientes que desde el inicio usaron otro fármaco diferente a valproato.

Decidimos incluir en nuestro estudio, como variables secundarias, el empleo del resto de medicamentos anticrisis que usan las pacientes con EMJ en nuestro centro, para poder conocer correlacionar si existen monoterapias adicionales a los dos

fármacos que definen este estudio, y si estos fármacos forman parte de la politerapia de algunas pacientes (*tablas 1 a 6*). Se observó que, a pesar de estar contraindicado el uso de inhibidores de canales de Na en pacientes con EMJ, un 2.4% usan carbamazepina u oxcarbamazepina, en politerapia. Un 22% de las pacientes usan lamotrigina, la mayoría como terapia adyuvante junto a valproato o levetiracetam, y en un porcentaje menor a 3% emplean este fármaco como monoterapia (*tabla 3*).

Se realizó un análisis en las pacientes para comparar a las pacientes que se encontraban en monoterapia versus politerapia; un 72% de las pacientes emplean un solo medicamento anticrisis, mientras que el 28% restante usa dos o más medicamentos (*gráfica 5*). Del 72% que se encontró en monoterapia, que abarcaban 88 pacientes, se capturó a 76 pacientes con alguno de los dos fármacos que definieron nuestro estudio: 30 con valproato y 46 con levetiracetam (*Tabla 7*), en este primer grupo se excluyeron cuatro que tenían monoterapia con lamotrigina. En el análisis, se observó que las pacientes que usaban levetiracetam fueron más jóvenes en promedio, en comparación con las que usaban valproato (*Tabla 7*). Al realizar una prueba de muestras independientes, comparamos el uso de ambos medicamentos y si la edad influyó en el uso de levetiracetam o no; sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p= 0.06$), (*tabla 9*).

La libertad de crisis, definida como la ausencia de crisis epilépticas por más de 5 años, en caso de encontrarse sin tratamiento, o por más de diez años, con tratamiento, fue una de las variables más importantes a evaluar. Se observó que hubo mayor libertad de crisis con valproato de magnesio que con levetiracetam, y que el control de crisis mioclónicas fue discretamente mejor en pacientes que usaron levetiracetam respecto a las que usaron valproato, pero con una $p >0.05$, lo que traduce que esta diferencia no es estadísticamente significativa (*gráfica 6*). Al comparar el control de crisis tónico clónico generalizadas, se observó que tanto con valproato como con levetiracetam se logró una disminución en la frecuencia de las mismas, tanto mensual como anual (*tabla 8*).

La relación con aparición de crisis o descontrol de las mismas durante el periodo menstrual mostró los siguientes resultados: un 32.8% que equivale a 40 pacientes,

mostró mayor descontrol perimenstrual, mientras que el restante 67.2% de pacientes (82 pacientes) no mostró aumento en el patrón de crisis durante este periodo (*gráfica 7*).

15. CONCLUSIONES.

El tratamiento con levetiracetam en mujeres jóvenes en edad fértil mostró ser una terapia eficaz en el control de los tres tipos de crisis epilépticas que definen la Epilepsia Mioclónica Juvenil; sin embargo, en nuestra población no mostró superioridad respecto al uso de valproato de magnesio en monoterapia. El empleo de un fármaco adyuvante mejoró el control de crisis; encontramos que un porcentaje no despreciable de pacientes usan ambos medicamentos al mismo tiempo, mientras que, en otras pacientes, la adición de lamotrigina disminuyó la frecuencia de crisis; esta asociación puede ser una alternativa al empleo de valproato.

Las pacientes más grandes mostraron mayor prevalencia en el uso de valproato respecto a las más jóvenes; aunque esta diferencia no representó relevancia estadística, nos tradujo que, en la actualidad, la primera opción de tratamiento para pacientes con EMJ es levetiracetam, desplazando al valproato, lo cual ha iniciado el cambio en el paradigma de las directrices de tratamiento en mujeres jóvenes, disminuyendo así los efectos nocivos conocidos del valproato.

Este estudio permitió conocer el panorama actual sobre el empleo de valproato en mujeres jóvenes, y pudimos apreciar que el resultado aquí encontrado no difiere respecto a estudios realizados en otros países, como España, Alemania o Italia; esto traduce que el valproato sigue siendo el tratamiento de elección para epilepsias idiopáticas generalizadas.

Por último, estos resultados en nuestra población pueden servir para tener un referente sobre el comportamiento de las pacientes con el empleo de terapias diferentes al valproato, y para iniciar estudios prospectivos que permitan ver en el tiempo cómo existe mejor tolerancia y mayor libertad de crisis, que es el efecto deseado.

16. BIBLIOGRAFÍA.

- Wolf, Peter; Targas Yacubián Elza, Avanzini Giuliano, et al; “Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain”, *Epilepsy research*, Elsevier 2015.
- Serafini Anna, Gerard Elizabeth, Genton Pierre, Crespell Arielle, Gelisse Philippe; “Treatment of Juvenile myoclonic epilepsy in patients of Child-bearing potential”. Springer Nature Switzerland AG 2019.
- Sharpe, Deron, Patel, Anup, et al; Levetiracetam monotherapy in Juvenile myoclonic epilepsy. Vanderbilt University Medical Center, Nashville TN. Julio 2007.
- Shih, Jerry, Whitlock, Julia, et al; Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinión 2016. Elsevier. Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida.
- Silvennoinen, Katri, de Lange, Nikola, Zagaglia, Sara, et al; Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia open*, Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL, Institute of Neurology, London, UK. Junio 2019.
- Mostacci, Barbaba, Ranzato, Federica, Giuliano, Loretta, La Neve, Angela, et al; “Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proporsed by the Epilepsy and Gender Comission of the Italian League Agains Epilepsy (LICE)”, Review – Elsevier, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy.

- Toledo, Manuel, Mostacci, Barbara, Bosak, Magdalena, Salas-Puig, Javier, et al; “Expert opinión: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendatios and alternatives base don a reviw of the literature and clinican experience – a European perspectivd”, Journal of Medicine, review, marzo 24, 2020.
- Brigo, Francesco, MD; Marzon, Anthony, MBChB, et al; “Approach to the Medical Treatment of Epilepsy”, Continuum Journal, American Academy of Neurology; 2022.
- Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei P, Cheraghmakani H, Alizadeh-Navaei R. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded activecontrolled trial. *Epilepsy Res* 2019;157:106214.
- Ducan, Susan, “Teratogenesis of sodium valproate”, Lippincott Williams & Wilkins, Current Opinion in Neurology, Greater Manchester Neurosciences Centre, Hope Hospital, Salford, UK, 2007.
- Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, SchiemannDelgado J, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008;70:607–16.
- Craig, John; Hunt, Stephen; “Treating women with juvenile myoclonic epilepsy”, Practical Neurology review, Department of Neurology, Royal Group of Hospitals, Belfast, United Kingdom, 2009; 9: 268–277.
- Bui, Esther; “Women’s issues in Epilepsy”, Continuum Journal, American Academy of Neurology, 2022.
- Cerulli Irelli; Emanuele, Morana, Alessandra; Cocchi, Enrico; et al; “Doing without valproate in women with childbearing potential in idiopathic

generalized epilepsy: implications in seizure outcomes”, Department of Human Neurosciences, “Sapienza”, University of Rome, Italy; *Epilepsia*. 2019; 00:1–8

- Brodie, Martin, et al; “Modern management of Myoclonic Juvenile Epilepsy”, *Expert Review of Neurotherapeutics*, University of California, San Diego, 2016. DOI: 10.1080/14737175.2016.1179113.
- Stephen, Linda; Brodie, Martin; “Pharmacological Management of the Genetic Generalised Epilepsy in Adolescents and Adults”; Review Article, *CNS Drugs*, Springer Nature; Glasgow, UK, January 2020.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav*. 2013;28(suppl 1):S87–90.
- Rebecca Kiiski, Pabitra Basnyat, Jani Raitanen, Sirpa Rainesalo, Jukka Peltola, Jussi Mäkinen; “Treatments outcomes in women with idiopathic generalized epilepsy; *Acta Neurológica Escandinavia*, Abril2022.423–433.

17. ANEXOS.

Carta de consentimiento informado: Al ser un estudio cuyos datos se obtienen del expediente clínico, no aplica.

CRONOGRAMA

Duración estimada: 2 años

Fecha de inicio tentativa: Junio 2023

Fecha de término tentativa: Junio 2025

	Primer cuatrimestre	Segundo cuatrimestre	Tercer cuatrimestre	Cuarto cuatrimestre	Quinto cuatrimestre	Sexto cuatrimestre
Elección del tema	X					
Búsqueda y selección de bibliografía	X					
	X					
Revisión y aprobación de protocolo	X					
Recolección de datos		X	X			
Concentración de datos y análisis inicial de la información			X			
Análisis estadístico				X		
Elaboración de manuscrito				X	X	X
Divulgación científica					X	X