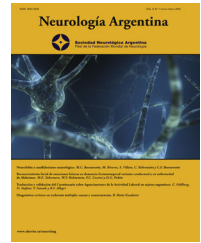




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Control de crisis con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam en el manejo de la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente. Revisión sistemática y metaanálisis

Paola Sánchez Zapata^{a,*}, José Fernando Zapata Berruecos^b,
Ronald Guillermo Peláez Sánchez^c y Carlos Federico Molina Castaño^d

^a MD. Epidemióloga, Doctorado en Ciencias de la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b MD. Neurólogo, Instituto Neurológico de Colombia, PhD Ciencias Médicas, Docente Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

^c MSc Microbiólogo y bioanalista, PhD. Biología, Postdoctoral Research IDP Universidad de Antioquia, Docente Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

^d MD. Especialista en Toxicología Clínica, Especialista en Salud Ocupacional, PhD Epidemiología Universidad de Antioquia, Docente Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de diciembre de 2020

Aceptado el 3 de agosto de 2021

On-line el 14 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Anticonvulsivantes

Epilepsia

Epilepsia generalizada

Epilepsia mioclónica juvenil

Epilepsia refractaria

Estudios epidemiológicos

R E S U M E N

Objetivo: Realizar un metaanálisis de estudios observacionales y de intervención, que analicen la proporción de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente y evaluar el impacto del ácido valproico versus los antiepilépticos lamotrigina y levetiracetam en el control de crisis epilépticas.

Pacientes y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de los estudios publicados en PubMed, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, LILACS, Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP) y Google Scholar hasta agosto 2020, para identificar todos los estudios observacionales o de intervención que evalúen los tratamientos en epilepsia mioclónica juvenil.

Resultados: Se identificaron un total de 30 estudios, publicados entre 1995 y 2020, con un número total de 2770 participantes, de los cuales 914 presentan epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente y 1856 se encontraban libres de crisis con el tratamiento antiepiléptico. El metaanálisis de proporción evidencia cómo el 34% (IC95%: 27-40%) de los participantes incluidos son farmacorresistentes ($I^2 = 94,1\%$; IC95% 27-40%; $p < 0,001$).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: paola.sanchez.zapata@gmail.com (P. Sánchez Zapata).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.08.003>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: A pesar de los significativos avances, la evidencia actual ha mostrado hallazgos inconsistentes en cuanto al estudio de la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente, en donde al parecer lo que está claro es que se trata de un síndrome de epilepsia heterogénea, con un patrón complejo, y con una respuesta al tratamiento igualmente variable.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Seizure control with valproic acid, lamotrigine or levetiracetam in the management of drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. Systematic review and meta-analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Anticonvulsants
Epilepsy
Generalized epilepsy
Juvenile myoclonic epilepsy
Refractory epilepsy
Epidemiological studies

Objective: Carry out a meta-analysis of observational and intervention studies that analyze the proportion of patients with drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy and evaluate the impact of valproic acid versus the antiepileptic drugs lamotrigine and levetiracetam in the control of epileptic seizures.

Patients and methods: A systematic search of studies published in PubMed, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, LILACS, the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and Google Scholar up to August 2020 was carried out to identify all observational or intervention studies that evaluate treatments in patients with juvenile myoclonic epilepsy.

Results: A total of 30 studies were identified, published between 1995 and 2020, with a total number of 2770 participants, of which 914 had drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy and 1856 were seizure-free with antiepileptic treatment. The proportion meta-analysis shows that 34% (95% CI: 27-40%) of the included participants are drug resistant ($I^2 = 94.1\%$; 95% CI 27-40%; $P < .001$).

Conclusion: Despite significant advances, current evidence has shown inconsistent findings regarding the study of drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy, where apparently what is clear is that it is a heterogeneous epilepsy syndrome, with a complex pattern, and with an equally variable response to treatment

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es la forma más común de epilepsia generalizada genética, y afecta al 5-10% de todas las personas con epilepsia, con una prevalencia de 0,1-0,2 / 100.000¹; no obtuvo su reconocimiento oficial como un síndrome por la ILAE hasta 1989², más de 30 años después de sus descripciones iniciales³. Su reconocimiento mundial y el aumento de los estudios realizados en diferentes países han creado confusión en cuanto a su diagnóstico, el tratamiento en los diferentes grupos de edad y las recomendaciones de estilo de vida, características que aún no son claras.

Según su definición, «la respuesta a los medicamentos apropiados es buena»; lo que podría llevar a un asesoramiento optimista⁴ o a un manejo subóptimo⁵ teniendo en cuenta que, aproximadamente, un tercio de los pacientes con EMJ no responden por completo al tratamiento, a pesar del uso de múltiples fármacos antiepilépticos (FAE)⁶. La farmacorresistencia, por lo tanto, puede encontrarse en el 15-30% de los pacientes con diagnóstico de EMJ^{7,8}, e incluso algunos reportes de centros de referencia alcanzan cifras de hasta el 50%⁹. Si bien se han analizado algunas cohortes de pacientes en donde

se ha encontrado que la ocurrencia combinada de los 3 tipos de crisis y los trastornos psiquiátricos coexistentes son factores de riesgo asociados con la resistencia a los medicamentos¹⁰, hoy en día aún existe poca literatura que confirme en qué medida estos factores aumentan el riesgo de farmacorresistencia, tanto como factores únicos o en combinación con otras características clínicas, y todavía hay poca evidencia de un tratamiento diferencial en este tipo de pacientes.

Es por ello por lo que la EMJ farmacorresistente cuenta con múltiples interrogantes en cuanto a su heterogeneidad, tanto genética, como en su presentación clínica, o en el tratamiento actualmente empleado. Es por ello importante establecer la frecuencia con la que los individuos son farmacorresistentes para brindar un tratamiento y pronóstico adecuados. Varios estudios han explorado los factores clínicos y de riesgo de la EMJ farmacorresistente^{4,11}, pero los estudios individuales están limitados por tamaños de muestra relativamente pequeños y con inconsistencias entre las definiciones empleadas o en cuanto al tratamiento empleado.

Nuestro objetivo es estimar la proporción de pacientes con EMJ farmacorresistente y evaluar el impacto del ácido valproico versus los FAE lamotrigina y levetiracetam en el

control de crisis epilépticas en pacientes con EMJ. Mediante esta revisión sistemática y metaanálisis se pretende por tanto establecer esas diferencias entre un manejo de primera línea con ácido valproico y el tratamiento de segunda línea con lamotrigina y levetiracetam.

Métodos

Este metaanálisis siguió las directrices PRISMA¹² y MOOSE para realizar y reportar revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas PubMed, The Cochrane Library, Clinical-Trials.gov, LILACS, Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP) y Google Scholar. Las búsquedas de esta revisión se realizaron por primera vez el 26 de agosto de 2020, se restringió a estudios en humanos y artículos publicados inicialmente, sin restricciones de idioma, la fecha de la última revisión fue el 2 de septiembre de 2020. La búsqueda en PubMed incluyó la combinación de los siguientes descriptores MeSH:

Search: (Myoclonic Epilepsy, Juvenile) AND (Drug Resistant Epilepsy)

(((((«myoclonic epilepsy, juvenile»[MeSH Terms] OR ((«myoclonic»[All Fields] AND «epilepsy»[All Fields]) AND «juvenile»[All Fields])) OR «juvenile myoclonic epilepsy»[All Fields]) OR ((«myoclonic»[All Fields] AND «epilepsy»[All Fields]) AND «juvenile»[All Fields])) OR «myoclonic epilepsy juvenile»[All Fields]) AND (((«drug resistant epilepsy»[MeSH Terms] OR ((«drug»[All Fields] AND «resistant»[All Fields]) AND «epilepsy»[All Fields])) OR «drug resistant epilepsy»[All Fields]))

Translations

Myoclonic Epilepsy, Juvenile: «myoclonic epilepsy, juvenile»[MeSH Terms] OR ((«myoclonic»[All Fields] AND «epilepsy»[All Fields] AND «juvenile»[All Fields]) OR «juvenile myoclonic epilepsy»[All Fields] OR ((«myoclonic»[All Fields] AND «epilepsy»[All Fields] AND «juvenile»[All Fields]) OR «myoclonic epilepsy, juvenile»[All Fields])

Drug Resistant Epilepsy: «drug resistant epilepsy»[MeSH Terms] OR ((«drug»[All Fields] AND «resistant»[All Fields] AND «epilepsy»[All Fields]) OR «drug resistant epilepsy»[All Fields].

Criterios para la inclusión y selección de los estudios

Se identificaron artículos que describen el tratamiento con FAE y el control de crisis epilépticas en pacientes con EMJ, según los criterios definidos por la ILAE¹³. Se incluyeron todos los estudios observacionales retrospectivos y prospectivos, los ensayos clínicos controlados aleatorizados y las revisiones sistemáticas. Los estudios debían informar el resultado de las crisis después del inicio de tratamiento con FAE, independientemente de los criterios de diagnóstico usados por el estudio para EMJ. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español. Se excluyeron los protocolos de ensayos clínicos, estudios de farmacogenómica, reportes o series de casos, guías de práctica clínica y revisiones temáticas o narrativas.

Los estudios con información limitada sobre el diseño, información limitada en los datos o no disponibilidad de texto completo fueron igualmente excluidos.

Debido a que las definiciones pueden presentar una variación entre los estudios, consideramos EMJ farmacorresistente como la persistencia de cualquier tipo de crisis (es decir, crisis mioclónicas, ausencia o crisis tónico-clónicas generalizadas) a pesar del tratamiento con FAE, independientemente de la duración del periodo de seguimiento definido por los autores para considerarlos libres de crisis. Se excluyen los casos de pacientes seudofarmacorresistentes, reportados por los autores de los estudios individuales, es decir, aquellos que presentan crisis debido al incumplimiento con el tratamiento, tratamiento inadecuado u otros factores no relacionados con el tratamiento.

Selección de estudios

El proceso de selección de estudios para su inclusión en la revisión implicó diligenciar una base de datos en el programa Excel y eliminar títulos duplicados. Dos autores de la revisión (PS y JZ) examinaron todos los títulos, resúmenes y palabras clave de las publicaciones identificadas por las búsquedas, para evaluar la elegibilidad de los estudios. Se excluyeron las publicaciones que describían estudios que claramente no cumplían con los criterios de inclusión en esta etapa. Se recuperaron todos los artículos potencialmente relevantes y 2 revisores (PS y JZ) evaluaron de forma independiente el texto completo de cada artículo, según los criterios de selección preespecificados. Resolvimos los desacuerdos mediante discusión. Si persistían los desacuerdos, el tercer autor de la revisión (RP) arbitra.

Evaluación de la calidad de los estudios

Dos autores de la revisión (PS y JZ) evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios incluidos mediante la escala de evaluación de la calidad de Newcastle-Ottawa. Esta escala se utiliza para evaluar 3 componentes principales: selección (Representatividad de la cohorte expuesta, Selección de la cohorte no expuesta, Comprobación de la exposición, Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio), comparabilidad (Comparabilidad de las cohortes sobre la base del diseño o análisis) y desenlaces (Evaluación del desenlace, seguimiento fue lo suficientemente largo para que ocurrieran los resultados y adecuado seguimiento de las cohortes). Se obtienen valores que van entre 0 a 9, donde se considera que los estudios tienen una alta calidad son aquellos con una puntuación ≥ 5 estrellas y baja calidad cuando obtienen una puntuación < 5 estrellas. Resolvimos cualquier desacuerdo mediante discusión.

Extracción y gestión de datos

Un autor de la revisión (PS) extrajo de forma independiente en un formulario de Excel la siguiente información de los estudios incluidos, si estaban disponibles.

1. Métodos: Diseño del estudio, país en donde se realizó y definición de estado libre de crisis.

2. Participantes: Número total de participantes con EMJ, número total de participantes farmacorresistentes, número total de participantes con control de crisis, número total de pacientes con ácido valproico, número total de pacientes con levetiracetam, número total de pacientes con lamotrigina, duración media del seguimiento.

Análisis estadístico e investigación de la heterogeneidad

Se utilizó Review Manager 5.4 (RevMan) para sintetizar los datos disponibles. El uso de un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios se definió principalmente de los resultados de la prueba estadística I^2 para la heterogeneidad, donde se considera que los valores entre el 50% y el 75% representan una heterogeneidad moderada y aquellos $>75\%$ representan una alta heterogeneidad. Se consideró que, si se presentaba una heterogeneidad baja, se utilizaría un modelo de efectos fijos, pero si se encontraba una heterogeneidad alta o moderada, se adoptaría un modelo de efectos aleatorios. Para la evaluación de la prevalencia de farmacorresistencia se utilizó el paquete MAJOR de JAMOV versión 1.2.27.0. Como medida común de asociación inicialmente se presentan proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la prevalencia de farmacorresistencia entre los estudios y mediante RevMan, para cada estudio individual se evalúan las frecuencias absolutas de los eventos y al tratarse de datos dicotómicos se usa como medida de asociación común el OR como medida de resultado, con sus IC95%. El valor de significación fue $p < 0,05$ para todos los análisis.

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos según los diferentes FAE empleados. Se consideró realizar análisis de subgrupos para ácido valproico vs. levetiracetam o lamotrigina con respecto al control de crisis, pero en los estudios no se encontraron datos estratificados, por lo que se realizaron los análisis independientes para cada uno de los FAE empleados.

Resultados

Selección de los estudios

La [figura 1](#) muestra los resultados del proceso de búsqueda bibliográfica y selección de los estudios, que se realizó por última vez el 2 de septiembre de 2020. La búsqueda principal arrojó 145 artículos potenciales. Tras el proceso de selección, y posterior a la exclusión de los artículos duplicados y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyó un total de 30 artículos para el metaanálisis de prevalencia, en donde se describen los resultados del tratamiento. Finalmente se seleccionan 5 artículos que contaban con la medida de asociación común para ser incluidos en el metaanálisis de FAE empleados y relación con el control de crisis.

Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Se identificaron un total de 30 estudios, publicados entre 1995 y 2020, con un número total de 2770 participantes con EMJ,

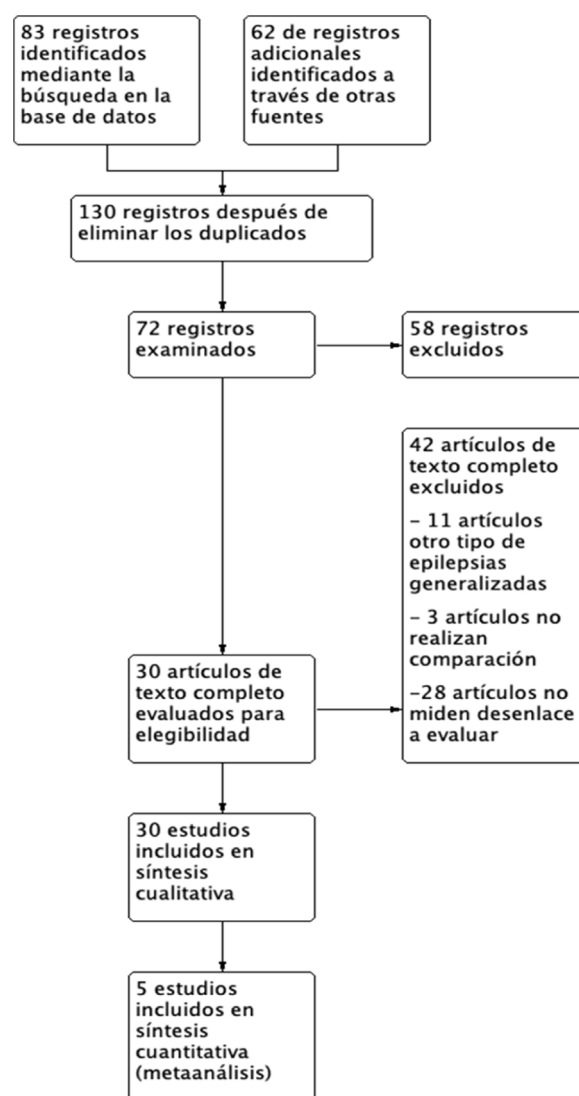


Figura 1 – Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios.

de los cuales 914 presentan EMJ farmacorresistente y 1856 se encontraban libres de crisis con el tratamiento antiepiléptico. Las características de los estudios incluidos en el metaanálisis se encuentran en la [tabla 1](#). Los estudios se realizaron en su mayoría en Europa, pero podemos encontrar estudios en Latinoamérica, Asia y Norteamérica. El periodo de seguimiento varió entre uno y 35,5 años con una mediana de seguimiento de 11,4 años (rango intercuartílico: 2-16 años). La forma de definir a los pacientes libres de crisis no se presenta de forma regular en todos los estudios, con variación en la definición de libertad de crisis que van desde los 3 meses hasta los 15 años, con una mediana de un año (rango intercuartílico: 1-2 años).

Evaluación del riesgo de sesgo

La mayoría de los estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo (19 estudios), obteniendo una puntuación ≥ 5 puntos en la escala de evaluación de la calidad de Newcastle-Ottawa. En la [figura 2](#)

Tabla 1 – Características de los estudios incluidos en el metaanálisis de prevalencia

Estudio (referencia)	Año	País	Total, muestra	Pacientes evento	Pacientes control	Seguimiento (años)	Definición libertad crisis
Arntsen et al. ³⁰	2017	Noruega	40	19	21	31	5 años libre de crisis
Asadi-Pooya et al. ³¹	2014	Irán	116	48	68	35,5	1 año libre de crisis
Ashmawi et al. ³²	2017	Egipto	69	20	49	No reportada	5 años libre de crisis
Ceyhan Dirican et al. ³³	2016	Turquía	28	4	24	2	No reportada
Baykan et al. ²³	2008	Turquía	48	8	40	19,6	Libre de todas las crisis al menos durante 5 años
Caçao et al. ⁹	2018	Portugal	240	121	119	No reportada	Libre de crisis el año anterior
Chowdhury y Brodie ²⁶	2016	Reino Unido	186	15	171	14	No presentar crisis durante 12 meses con un régimen de FAE sin cambios
Fernando-Dongas et al. ⁷	2000	Estados Unidos	37	10	27	No reportada	Libre de crisis con monoterapia con ácido o mioclonías ocasionales
Dragoumi et al. ³⁴	2013	Grecia	5	1	4	8,3	1 año libre de crisis
Geerts et al. ³⁵	2010	Países Bajos	7	3	4	No reportada	1 año libre de crisis
Gelisse et al. ¹⁸	2000	Francia	155	24	131	17	No reportada
Gesche et al. ²⁵	2017	Dinamarca	87	33	54	No reportada	Ausencia de crisis de más de un año con la terapia actual
Gesche et al. ³⁶	2020	Dinamarca	172	50	122	15	no reportada
Guaranha et al. ³⁷	2011	Brasil	65	40	25	5,7	2 años libre de crisis
Gürer et al. ³⁸	2019	Turquía	215	83	132	2	Periodos libre de todas las crisis de al menos 2 años
Holland et al. ³⁹	2010	Estados Unidos	11	1	10	No reportada	3 meses libre de crisis
Gomez-Ibañez ⁴⁰	2017	Londres	69	35	34	2	Sin crisis por 12 meses o 3 veces el periodo más largo sin crisis antes del inicio del tratamiento
Japaridze et al. ⁴¹	2016	Georgia	78	7	71	1	1 año libre de crisis
Jayalakshmi et al. ¹⁰	2014	India	201	38	163	7,2	2 años libre de crisis
Kleveland y Engelsen ⁴²	1998	Noruega	40	21	19	No reportada	1 año libre de crisis
Kostov et al. ⁴³	2007	Noruega	12	7	5	No reportada	No reportada
Landvogt et al. ⁴⁴	2010	Alemania	12	5	7	No reportada	No reportada
Létourneau et al. ⁴⁵	2010	Canadá	28	11	17	No reportada	Libertad de crisis con el primer FAE
Martin et al. ²⁷	2019	Alemania	168	26	142	9	Libre de tener crisis en régimen FAE un año independiente de la dosis
Mehndiratta y Aggarwal ⁴⁶	2002	India	103	20	83	No reportada	15 años libre de crisis
Nicolson et al. ⁴⁷	2004	Reino Unido	341	171	170	No reportada	1 año libre de crisis
Sapio et al. ⁴⁸	2015	Francia	53	28	25	No reportada	No reportada
Sharpe y Buchanan ⁴⁹	1995	Australia	30	11	19	No reportada	No reportada
Specchio et al. ²⁸	2006	Múltiples países	48	38	10	1,6	Ausencia de todas las crisis durante 12 meses
Szaflarski et al. ⁵⁰	2010	Estados Unidos	106	16	90	No reportada	3 meses sin crisis

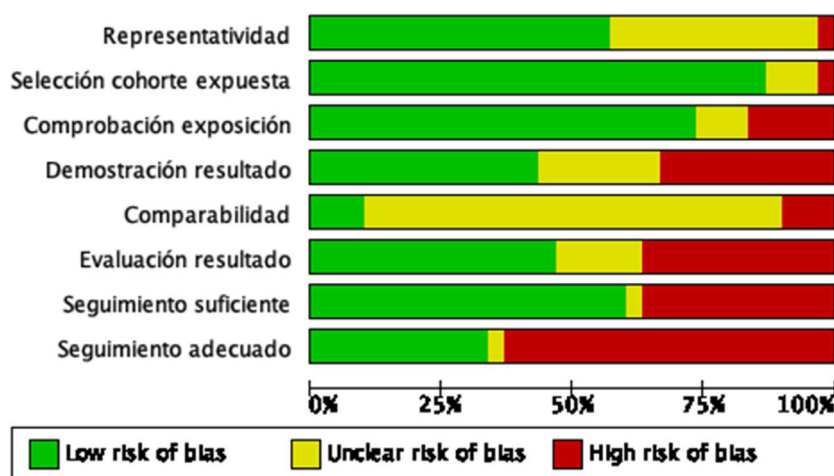


Figura 2 – Riesgo de sesgo gráfico: los juicios de los autores de la revisión sobre cada riesgo de sesgo se expresaron como porcentajes en todos los estudios incluidos.

se puede observar el juicio de los autores de la revisión sobre cada riesgo de sesgo, expresados como porcentajes en todos los estudios incluidos y en la [figura 3](#) se resume el riesgo de sesgo según el juicio de los autores sobre cada elemento de sesgo para cada estudio.

Metaanálisis de la prevalencia de EMJ farmacorresistente global

Las estimaciones individuales de los estudios y la estimación global de la prevalencia de EJM farmacorresistente se observa en la [figura 4](#). El metaanálisis evidencia cómo el 34% (IC95%: 27-40%) de los participantes incluidos con EJM son farmacorresistentes. Esta proporción de participantes varía entre el 8% y el 79%, y la heterogeneidad entre los estudios es alta ($I^2 = 94,1\%$; IC95%: 27-40%; $p < 0,001$).

Metaanálisis del control de crisis según el antiepiléptico utilizado

Por la distribución de los datos en los estudios individuales, no es posible realizar una estimación general que compare el uso de ácido valproico vs. levetiracetam o lamotrigina. Es por esto por lo que se presenta la estimación global para control de crisis de cada uno de los FAE. Las estimaciones individuales de los estudios y la estimación general para el control de crisis con el uso de ácido valproico se muestra en la [figura 5](#). Cinco estudios, que incluyeron en total 2085 participantes con EMJ, se incluyeron en el análisis de ácido valproico^{7,9,27,30,38}. Todas las estimaciones del OR para el control de crisis con ácido valproico estaban por debajo de la unidad, lo que causa un OR combinado de 0,60 (IC95%: 0,43-0,85). Por lo tanto, la medida se encuentra a favor del grupo de farmacorresistencia. Es decir, los participantes que recibieron ácido valproico tienen un riesgo mayor de presentar farmacorresistencia que los que no recibían ácido valproico; sin embargo, este incremento no fue estadísticamente significativo ($p = 0,06$). Los OR para los estudios individuales se encuentran entre OR=0,03

hasta OR=0,99; y la heterogeneidad entre los estudios para el control de crisis fue moderada ($\text{Chi}^2 = 7,27$; $p = 0,06$; $I^2 = 59\%$).

Las estimaciones individuales de los estudios y la estimación general para el control de crisis con el uso de levetiracetam se muestran en la [figura 6](#). Cuatro estudios, que incluyeron en total 2048 participantes con EMJ, se incluyeron en el análisis de levetiracetam^{9,27,30,38}. Tres de los 4 estudios presentan OR para el control de crisis con levetiracetam por encima de la unidad, lo que causa un OR combinado de 2,64 (IC95%: 1,71-4,09). Por lo tanto, las medidas se encuentran a favor del grupo control. Es decir, los participantes que recibieron levetiracetam tienen un riesgo mayor de presentar control de crisis que los que no recibían levetiracetam, siendo este incremento estadísticamente significativo ($p = 0,05$). Los OR para los estudios individuales se encuentran entre OR=0,09 hasta OR=5,99; y la heterogeneidad entre los estudios para el control de crisis fue moderada ($\text{Chi}^2 = 7,69$; $p = ,05$; $I^2 = 61\%$).

Por último, las estimaciones individuales de los estudios y la estimación general para el control de crisis con el uso de lamotrigina se muestran en la [figura 7](#). Cuatro estudios, que incluyeron en total 2048 participantes con EMJ, se incluyeron en el análisis de lamotrigina^{9,27,30,38}. Tres de los 4 estudios presentan OR para el control de crisis con lamotrigina por encima de la unidad, lo que causa un OR combinado de 2,06 (IC95%: 1,26-3,37). Por lo tanto, las medidas se encuentran a favor del grupo control. Es decir, los participantes que recibieron lamotrigina tienen un riesgo mayor de presentar control de crisis que los que no recibían lamotrigina; sin embargo, este incremento no fue estadísticamente significativo ($p = 0,25$). Los OR para los estudios individuales se encuentran entre OR=0,19 hasta OR=3,29; y la heterogeneidad entre los estudios para el control de crisis fue baja ($\text{Chi}^2 = 4,09$; $p = 0,25$; $I^2 = 27\%$).

Discusión

La EMJ afecta a aproximadamente 8,5 millones de personas en todo el mundo¹⁴; es considerada la causa más común

	Representatividad	Selección cohorte expuesta	Comparación exposición	Demostración resultado	Comparabilidad	Evaluación resultado	Seguimiento suficiente	Seguimiento adecuado
Arntsen	+	+	+	+	?	+	+	+
Asadi-Pooya	+	+	?	?	?	+	+	+
Ashmawi	+	+	+	?	?	?	+	+
Ayten	?	+	+	+	?	+	+	+
Baykan	?	+	+	+	?	+	+	+
Cacao	+	+	+	+	?	+	+	+
Chowdhury	+	+	?	+	?	+	+	+
Dongas	?	+	+	+	?	+	+	+
Dragoumi	+	?	+	+	?	+	+	+
Geerts	+	+	+	+	?	+	+	+
Gellis	?	+	+	+	?	+	+	+
Gesche	+	+	+	+	?	+	+	+
Gesche	?	+	+	+	?	+	+	+
Guaralha	+	+	+	?	?	+	+	?
Gürer	?	+	+	+	?	+	+	+
Holland	+	+	+	+	?	+	+	+
Ibañez	?	+	+	+	+	+	+	+
Japarkize	+	+	+	?	?	?	+	+
Jayalakshmi	+	+	+	+	+	?	+	+
Kleveland	?	+	+	?	?	+	+	+
Kostov	?	+	+	+	?	?	+	+
Landvogt	+	+	?	?	+	+	+	+
Léfourneau	?	+	+	+	?	?	+	+
Martin	+	+	+	+	+	+	+	+
Mehndiratta	+	+	+	+	?	+	+	+
Nicolson	+	+	+	+	?	+	+	+
Sapio	?	?	+	+	+	+	+	+
Sharpe	?	?	+	+	+	+	+	+
Specchio	+	+	+	+	?	+	+	+
Szaflarski	+	+	+	?	?	+	?	+

Figura 3 – Resumen de riesgo de sesgo: según los juicios de los autores sobre cada riesgo de elemento de sesgo para cada estudio incluido.

de crisis epilépticas hereditarias en personas con epilepsia en la población en general¹⁵. Los datos epidemiológicos reportados podrían estar subestimados puesto que a menudo este síndrome no se ha considerado una entidad fácil de diagnosticar¹. Para EMJ farmacorresistente aún se tienen

múltiples interrogantes en cuanto a su heterogeneidad genética, su presentación clínica y su tratamiento, con pocos estudios al respecto. Poco se conoce de las características del síndrome farmacorresistente y es allí en donde obtener resultados podría brindar posibles respuestas e hipótesis para nuevos estudios y tratamientos más adecuados.

Hoy en día se ha puesto en duda el concepto que indica que la respuesta al tratamiento con FAE apropiados es buena¹⁶, y cómo los pacientes necesitan tratamiento de forma indefinida debido a una alta tasa de recaída¹⁷, ya que se ha evidenciado que algunos pacientes, incluso con el tratamiento antiepiléptico adecuado y estilos de vida óptimos, no logran el control de crisis¹⁸ y se les cataloga como farmacorresistentes; mientras que por otro lado, grupos de pacientes se encuentran libres de crisis sin tratamiento^{6,19-23}. Se conoce que aproximadamente un tercio de los pacientes con EMJ no responden por completo y se vuelven refractarios al tratamiento farmacológico a pesar del uso de múltiples fármacos⁶ y aún no se ha encontrado una explicación neurobiológica para ello.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de EMJ, el médico debe tomar decisiones de manejo junto con el paciente. Se requiere un manejo especial dado que su epilepsia comienza en edades vulnerables, como el periodo de la adolescencia y, en consecuencia, se podrían generar problemas con el estilo de vida, lo cual típicamente puede aumentar la probabilidad de crisis⁵. La mayoría comienzan el tratamiento en base a una historia clínica clara, especialmente cuando ya ha ocurrido una crisis tónico-clónica generalizada, y generalmente se tiene en cuenta el género y el peso para la elección del tratamiento. Los hombres generalmente serán tratados con ácido valproico mientras que las mujeres podrán ser tratadas con ácido valproico o se planteará el inicio de levetiracetam o lamotrigina⁵.

La primera línea de tratamiento es el uso de monoterapia con ácido valproico, lo cual conduce al control total de crisis en aproximadamente 80% de los pacientes. La razón principal para tratar a los pacientes con EMJ con otros FAE además del ácido valproico es la frecuencia de efectos secundarios como temblores, aumento de peso y pérdida de cabello¹⁸. Se considera de forma tradicional que con el desarrollo de nuevos FAE se está logrando un mejor control de crisis en algunos síndromes epilépticos. Sin embargo, siguen existiendo pacientes que no responden al tratamiento adecuadamente²⁴, y como lo muestra nuestra investigación, las prevalencias de epilepsia farmacorresistentes siguen siendo muy similares a las reportadas años atrás, con porcentajes que se encuentra alrededor del 34% (IC95%: 27%-40%); por lo tanto, la farmacorresistencia en pacientes con diagnóstico de EMJ sigue encontrándose entre el 15% y podría llegar a ser hasta del 50% en algunos centros de referencia⁷⁻⁹.

Si bien se han analizado algunas cohortes de pacientes en donde se ha encontrado que la ocurrencia combinada de los 3 tipos de crisis y los trastornos psiquiátricos coexistentes son factores de riesgo asociados con la resistencia a los medicamentos¹⁰, hoy en día aún existe poca literatura que confirme en qué medida estos factores aumentan el riesgo de farmacorresistencia, tanto como factores únicos o en combinación con otras características clínicas o genéticas, y más aún cuál sería el tratamiento ideal a emplear. En nuestro metaanálisis observamos cómo los pacientes en tratamiento con ácido

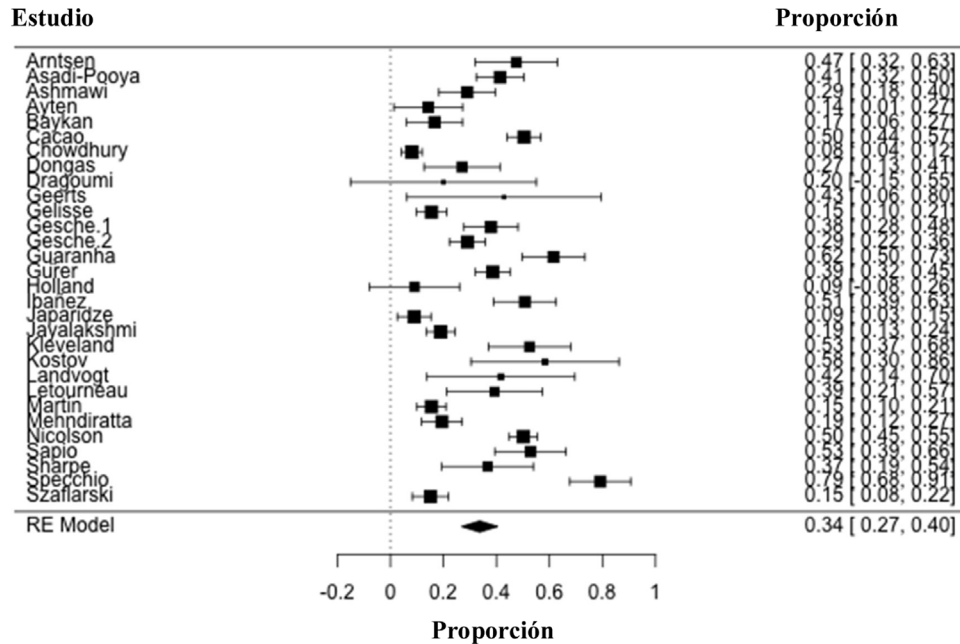


Figura 4 – Metaanálisis de prevalencia de pacientes farmacoresistentes.

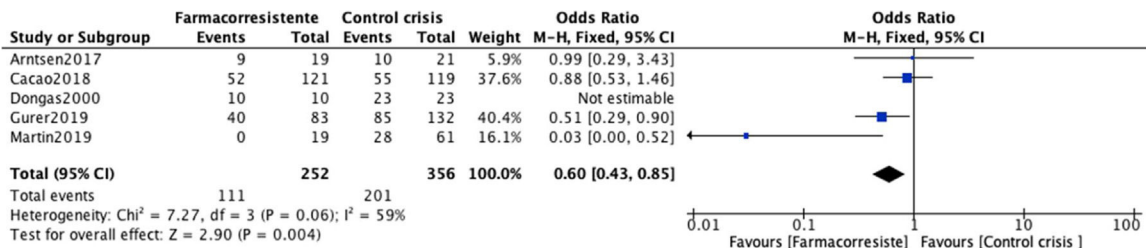


Figura 5 – Comparación del ácido valproico en pacientes farmacoresistentes vs. libres de crisis.

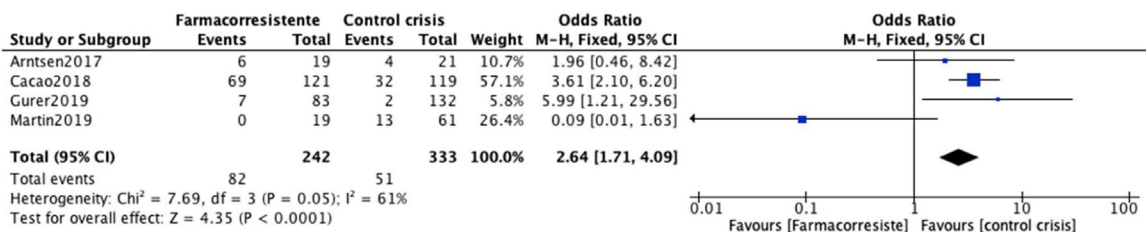


Figura 6 – Comparación levetiracetam en pacientes farmacoresistentes vs. libres de crisis.

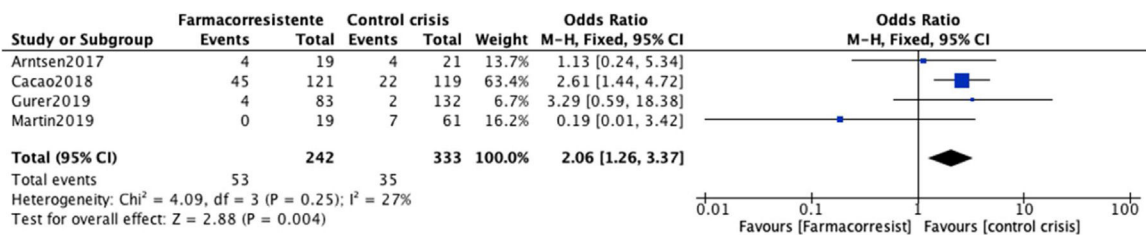


Figura 7 – Comparación de lamotrigina en pacientes farmacoresistentes vs. libres de crisis.

valproico tienen valores a favor del grupo farmacorresistente con OR = 0,60 (IC95%: 0,43-0,85). Es decir, los participantes que recibieron ácido valproico tienen un riesgo mayor de presentar farmacorresistencia que los que no recibían ácido valproico. Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,06$) y vale la pena mencionar que este análisis no permitió identificar a los pacientes en politerapia versus los pacientes en monoterapia con ácido valproico, lo que podría comportarse como un factor de confusión. Hay que tener en cuenta que incluso algunos autores han declarado que hoy en día, a pesar de los múltiples FAE disponibles, no se debería declarar a los pacientes con EMJ como resistentes a los medicamentos a menos que estos hayan sido tratados adecuadamente con ácido valproico²⁵; por otro lado, algunos autores muestran cómo las características clínicas del grupo de pacientes que responde al ácido valproico son similares a las reportadas por Janz en sus primeras descripciones, mientras que el grupo resistente podría presentar una mayor incidencia de características atípicas que incluyen anormalidades asimétricas en el electroencefalograma, semiología atípica de crisis y anormalidades en la neuroimagen⁷.

Algunos estudios han indicado alternativas diferentes al ácido valproico para el tratamiento de EMJ, como el levetiracetam²⁶, con datos que reportan hasta un 42% de control durante más de un año de seguimiento²⁷. Es por ello que se ha considerado que este fármaco está elegido correctamente para estos pacientes²⁵. Nuestros hallazgos indican respaldar estas afirmaciones, donde encontramos que los pacientes que se encuentran en tratamiento con levetiracetam presentan OR a favor del grupo control de crisis 2,64 (IC95%: 1,71-4,09; $p=0,05$), datos que fueron estadísticamente significativos, pero que deben ser interpretados con precaución debido a la heterogeneidad moderada encontrada en los estudios individuales ($I^2=61\%$); lo que también podría estar de acuerdo con informes que han demostrado un efecto positivo del levetiracetam en pacientes con EMJ que no responden a los FAE convencionales como el ácido valproico²⁸. El levetiracetam, por tanto, es un FAE prometedor para este tipo de epilepsia, y que ya ha sido aprobado en ensayos clínicos aleatorizados como tratamiento en epilepsias generalizadas²⁸. Adicionalmente consideramos que dada su eficacia anticonvulsiva demostrada, puede ser una opción adecuada a considerar especialmente en mujeres en edad fértil, en las que el ácido valproico podría considerarse potencialmente peligroso a menos que se cumplan con las condiciones estrictas de prevención del embarazo. Se propone, por tanto, el levetiracetam como una opción favorable para el tratamiento de la EMJ farmacorresistente.

Por otro lado, la lamotrigina si bien se ha mostrado como una buena opción terapéutica en pacientes con EMJ²⁶, ha evidenciado datos contradictorios, al compararse con el ácido valproico o con el levetiracetam, con datos que reportan un control de hasta 15% en un seguimiento mayor de un año²⁷, en comparación con otros autores que indican que ninguno de los pacientes resistentes al ácido valproico respondió a la lamotrigina²⁵. Nuestros resultados evidencian cómo los pacientes con uso de lamotrigina podrían estar a favor del control de crisis, sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

La falta de respuesta debe ser analizada teniendo en cuenta los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entendiéndose la resistencia farmacocinética como aquella que se produce cuando no se alcanzan concentraciones del FAE necesarias para lograr la eficacia clínica, y resistencia farmacodinámica cuando se producen alteraciones en los blancos terapéuticos en los que deben actuar los FAE. Esta variabilidad en la respuesta se puede atribuir a múltiples aspectos entre los que se encuentran: los diferentes polimorfismos de las enzimas metabolizadoras y sus inductores, la sobreexpresión de las sustancias transportadoras como la glucoproteína P y las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples medicamentos, los polimorfismos de las enzimas que intervienen en la fase II del metabolismo y en la conjugación de los FAE, y los polimorfismos en los lugares de acción, como los canales iónicos y los receptores GABA y glutamato, entre otras posibles alteraciones²⁴. Por esto, es importante indicar que nuestra revisión no analizaba la farmacorresistencia desde sus posibles causas fisiopatológicas y que tiene las limitaciones propias de los estudios individuales incluidos, al ser en su mayoría estudios observacionales, aspectos que podrían evaluarse en próximos estudios.

Es por ello que, a pesar de los significativos avances, la evidencia actual sigue mostrando hallazgos inconsistentes en cuanto al estudio de la EMJ, específicamente de la farmacorresistente, en donde al parecer lo que está claro es que se trata de un síndrome de epilepsia heterogénea, con un patrón complejo, y con una respuesta al tratamiento igualmente variable²⁹. Es por esto importante seguir estudiando este subtipo del síndrome para brindar un adecuado tratamiento y enfoque pronóstico igualmente apropiado.

Financiación

Proyecto de mínima cuantía modalidad. Investigación Universidad CES. Código del proyecto: INV.022021.001 Medellín. Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28 Suppl 1:S15-7.
2. Proposal for classification of epilepsies, epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26:268-78.
3. Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28:S2-7.
4. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019;26:856-64.
5. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, 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* EB. 2013;28 Suppl 1:S87–90.
6. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379–86.
 7. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:385–8.
 8. Dasheiff RM, Ritaccio AL. Characterization of intractable juvenile myoclonic epilepsy: new perspectives on primarily generalized seizures. *Seizure*. 1993;2:11–9.
 9. Cação G, Parra J, Mannan S, Sisodiya SM, Sander JW. Juvenile myoclonic epilepsy refractory to treatment in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav* EB. 2018;82:81–6.
 10. Jayalakshmi S, Vooturi S, Bana AK, Sailaja S, Somayajula S, Mohandas S. Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2014;23:527–32.
 11. Thomas RH, Walsh J, Church C, Sills GJ, Marson AG, Baker GA, et al. A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* EB. 2014;36:124–9.
 12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6:e1000097.
 13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
 14. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113–33.
 15. Delgado-Escueta AV, Koeleman BPC, Bailey JN, Medina MT, Durón RM. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav* EB. 2013;28 Suppl 1:S52–7.
 16. Wolf P, Yacubian EMT, Avanzini G, Sander T, Schmitz B, Wandschneider B, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res*. 2015;114:2–12.
 17. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994;35:285–96.
 18. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:240–3.
 19. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy—a long-term observational study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1817–24.
 20. Syvertsen MR, Thuve S, Stordrange BS, Brodtkorb E. Clinical heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: follow-up after an interval of more than 20 years. *Seizure*. 2014;23:344–8.
 21. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013;81:2128–33.
 22. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041–5.
 23. Baykan B, Altındag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008; 70(22 Pt 2):2123–9.
 24. Herranz JL. [Pharmacogenetics, pharmacogenomics and individualised antiepileptic therapy]. *Rev Neurol*. 1 2006;43 Suppl 1:S43–49.
 25. Gesche J, Khanevski M, Solberg C, Beier CP. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58:e64–9.
 26. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016;119:62–6.
 27. Martin S, Strzelczyk A, Lindlar S, Krause K, Reif PS, Menzler K, et al. Drug-Resistant Juvenile Myoclonic Epilepsy: Misdiagnosis of Progressive Myoclonus Epilepsy. *Front Neurol*. 2019;10:946.
 28. Specchio LM, Gambardella A, Giallardo AT, Michelucci R, Specchio N, Boero G, et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006;71:32–9.
 29. Koepf MJ, Thomas RH, Wandschneider B, Berkovic SF, Schmidt D. Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:819–31.
 30. Arntsen V, Sand T, Syvertsen MR, Brodtkorb E. Prolonged epileptiform EEG runs are associated with persistent seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;134:26–32.
 31. Asadi-Pooya AA, Hashemzahi Z, Emami M. Predictors of seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *Seizure*. 2014;23:889–91.
 32. Ashmawi A, Hosny H, Gadallah M, Beghi E. Sleep convulsive seizures predict lack of remission in genetic generalized epilepsies: A retrospective study from a single epilepsy center in Egypt. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:528–35.
 33. Ceyhan Dirican A, Elbirlik S, Köksal A, Öztürk M, Altunkaynak Y, Baybaş S, et al. Evaluation of Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Levels in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2016;53:253–6.
 34. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, Pavlou E, Krikonis K, Kontopoulos E, et al. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis. *BMC Neurol*. 2013;13:206.
 35. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010;51:1189–97.
 36. Gesche J, Christensen J, Hjalgrim H, Rubboli G, Beier CP. Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *Eur J Neurol*. 2020;27:676–84.
 37. Guaranha MSB, Filho GM, de A, Lin K, Guilhoto LMFF, Caboclo LOSF, Yacubian EMT. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011;20:42–8.
 38. Güreş R, Aydın Ş, Özkara Ç. Outcomes of low-dose valproic acid treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2019;70:43–8.
 39. Holland KD, Monahan S, Morita D, Vartzelis G, Glauser TA. Valproate in children with newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:149–53.
 40. Gomez-Ibanez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;130:69–73.
 41. Japaridze G, Kasradze S, Lomidze G, Zhizhiashvili L, Kvernadze D, Geladze K, et al. Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016;127:1182–7.
 42. Kleveland G, Engelsen BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure*. 1998;7:31–8.
 43. Kostov H, Larsson PG, Røste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;187:55–8.
 44. Landvogt C, Buchholz H-G, Bernedo V, Schreckenberger M, Werhahn KJ. Alteration of dopamine D2/D3 receptor binding

- in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:1699–706.
45. Létourneau K, Cieuta-Walti C, Deacon C. Epileptiform asymmetries and treatment response in juvenile myoclonic epilepsy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010;37:826–30.
 46. Mehndiratta MM, Aggarwal P. Clinical expression and EEG features of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) from North India. *Seizure*. 2002;11:431–6.
 47. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:75–9.
 48. Sapio MR, Vessaz M, Thomas P, Genton P, Fricker LD, Salzmann A. Novel carboxypeptidase A6 (CPA6) mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *PloS One*. 2015;10:e0123180.
 49. Sharpe C, Buchanan N. Juvenile myoclonic epilepsy: diagnosis, management and outcome. *Med J Aust*. 1995;162:133–4.
 50. Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav*. 2010;17:525–30.