

Eficacia del tratamiento con fármacos anticonvulsivos para prevenir las recurrencias en niños con convulsiones febriles simples

JC. Buñuel Álvarez
ABS Girona-4, (Institut Català de la Salut)

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7:441-450
José Cristóbal Buñuel Álvarez, p416ucua@pgirona.scs.es

Escenario clínico

Pedro es un niño de 24 meses de edad. Su madre lo trae asustada a la consulta ya que ha presentado un episodio de pérdida de conocimiento seguido de contracciones tónicas de las extremidades superiores e inferiores. Al llegar al centro de salud, el cuadro ya ha remitido –las contracciones han durado aproximadamente un minuto– y el niño se encuentra adormilado. Después de 15-20 minutos, va despertando poco a poco. Al llegar a la consulta, el pediatra le toma la temperatura, siendo ésta de 40 °C. Una vez recobrada la conciencia y tranquilizada la madre, se explora al niño constatándose la presencia de un catarro de vías altas.

No hay antecedentes familiares ni personales de epilepsia en la familia. Es

la segunda vez que Pedro presenta una convulsión febril y la madre está muy asustada ya que teme que “le queden secuelas y se convierta en epiléptico”. Le pide a su pediatra que le dé algún medicamento para prevenir futuros episodios de convulsión febril.

Pregunta clínica

En niños con convulsiones febriles recurrentes simples sin factores de riesgo, ¿está indicado el tratamiento preventivo con fármacos anticonvulsivantes? En caso afirmativo, ¿cuáles?

Búsqueda bibliográfica

Fecha de la búsqueda: 23 de abril de 2005.

Metabuscador TRIP:

www.tripdatabase.com

Estrategia de búsqueda: *febrile seizures*, marcando opción "title": una referencia recuperada en la base de datos DARE:

"A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures", que es la valoración crítica de la revisión sistemática:

Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997;131:922-925¹.

Se ha recuperado otra referencia de una revisión sistemática-metaanálisis de la que los revisores de DARE, cuando este artículo es redactado (25 de abril de 2005) no han realizado la valoración crítica pertinente. Se trata del artículo:

Intermittent diazepam and continuous phenobarbital to treat recurrence of febrile seizures: a systematic review with meta-analysis Masuko AH, Castro AA, Santos GR, Atallah AN, Do Prado LB, De Carvalho LB, Do Prado GF. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2003;61: 897-901².

Disponible a texto íntegro en: www.scielo.br/pdf/anp/v61n4/a01v61n4.pdf

Base de datos MEDLINE a través de PubMed: www.pubmed.org

Estrategia de búsqueda: ("Seizures, Febrile/drug therapy"[MeSH] OR "Sei-

zures, Febrile/prevention and control"[MeSH] OR "Seizures, Febrile/therapy"[MeSH]) AND abstract[text] AND Practice Guideline[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]).

Referencias recuperadas: dos. De interés: una.

American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1999;103:1307-1309³.

Disponible a texto íntegro en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/103/6/e86>

Resumen estructurado de los estudios seleccionados

Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997;131:922-925.

Diseño: revisión sistemática-metaanálisis.

Objetivos: determinar la eficacia de diversos fármacos anticonvulsivos para prevenir la recurrencia de convulsiones febriles (CF)

Fuentes de datos: base de datos Medline restringiendo la búsqueda a referencias en inglés. No consta que los autores revisaran las referencias bibliográficas de

los artículos recuperados ni que contactaran con los investigadores en busca de otros no identificados previamente. Tampoco consta que se contactara con la industria farmacéutica en busca de ensayos no publicados.

Selección de los estudios: criterios de selección: los trabajos tenían que ser ensayos clínicos aleatorios (ECA) controlados con placebo. La variable de respuesta principal fue la presencia de recurrencia de la CF. La validez se evaluó por todos los autores mediante una hoja de recolección de datos prediseñada.

Extracción de los datos: se realizó por todos los autores mediante una hoja de recolección de datos prediseñada.

Resultados principales: cuatro estudios evaluaban la eficacia del fenobarbital, tres la del diazepam, uno la de la piridoxina y uno la de la fenitoína. En uno de los ECA que valoraban la eficacia del fenobarbital, se incluyó un grupo de comparación con valproato además del grupo placebo. Fenobarbital continuo *versus* placebo: el riesgo de recurrencia fue inferior en los tratados con fenobarbital [Odds Ratio (OR): 0,54; Intervalo de Confianza 95% (IC 95% (IC 95%): 0,33-0,90)]. Es necesario tratar con fenobarbital a ocho niños para prevenir la recurrencia de las CF en uno (NNT: 8; IC 95%: 5-27). Diaze-

pam intermitente *versus* placebo: no existieron diferencias significativas entre el tratamiento activo y el placebo (OR: 0,81; IC 95%: 0,54-1,22); Valproato continuo *versus* placebo: el riesgo de recurrencia fue inferior en los tratados con valproato (OR: 0,09; IC 95%: 0,01-0,78). Es necesario tratar con valproato a cuatro niños para prevenir la recurrencia en uno (NNT: 4; IC 95%: 2-11). La piridoxina (OR: 0,61; IC 95%: 0,21-1,75) y la fenitoína (OR: 0,96; IC 95%: 0,40-2,30) no fueron más eficaces que el placebo.

Conclusiones de los autores: el fenobarbital y el valproato son eficaces para disminuir la recurrencia de las CF. Sin embargo, el pronóstico benigno de esta patología en la mayoría de los casos y los efectos adversos de ambos fármacos hace que el tratamiento preventivo de las CF no deba ser recomendado.

Masuko AH, Castro AA, Santos GR, Atallah AN, Do Prado LB, De Carvalho LB, Do Prado GF. Arq Neuro-Psiquiatr. 2003; 61: 897-901.

Diseño: revisión sistemática-metaanálisis.

Objetivos: determinar la eficacia de diversos fármacos anticonvulsivos para

prevenir la recurrencia de convulsiones febriles (CF).

Fuentes de datos: bases de datos Medline, Embase, Centro Cochrane (Brasil) y Lilacs. Búsqueda adicional en tesis doctorales indexadas en BIREME, resúmenes de comunicaciones enviados a Congresos (y no publicados). Se contactó por carta con expertos. Se revisó la lista de referencias bibliográficas de los artículos recuperados en busca de trabajos no identificados previamente. Se seleccionaron artículos en inglés, español y portugués.

Selección de los estudios: según la aleatorización se clasificaron como: A) descrito como aleatorio, aleatorización descrita; B) descrito como aleatorio, aleatorización no descrita; C) descrito como aleatorio, pero descripción del estudio que contradice esta afirmación. Según fuese doble ciego: A) descrito como doble ciego, descripción presente; B) descrito como doble ciego, descripción ausente; C) descrito como doble ciego, pero la descripción del estudio contradice esta afirmación. Se incluyeron en la revisión todos los ECA clasificados como A o B para la aleatorización, A o B para doble ciego. Se recuperaron 83 ECA de los que 10 cumplieron los criterios de selección.

Extracción de los datos: no descrita en el estudio.

Resultados principales: fenobarbital continuo *versus* placebo (seis estudios): el riesgo de recurrencia es inferior en los niños que recibieron fenobarbital (OR: 0,54; IC 95%: 0,38-0,76; NNT: 8; IC 95%: 5-18); diazepam intermitente *versus* placebo (cuatro estudios): el riesgo de recurrencia fue inferior en los niños que recibieron diazepam (OR: 0,6; IC 95%: 0,4-0,9; NNT: 17; IC 95%: 10-85). Existió heterogeneidad estadística y clínica entre los ECA incluidos en ambas comparaciones.

Conclusiones de los autores: aunque se constata una eficacia de los fármacos anticonvulsivos para la prevención de la recurrencia de las CF, la heterogeneidad de los estudios incluidos en la revisión hace que la recomendación para su uso sea débil. La decisión final sobre el tratamiento preventivo depende, por tanto, del juicio clínico y la experiencia de cada pediatra.

American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. Pediatrics. 1999;103:1307-1309

Diseño: Guía de Práctica Clínica (GPC).

Objetivos: determinar la eficacia de diversos fármacos anticonvulsivos y an-

titérmicos para prevenir la recurrencia de CF simples.

Fuentes de datos: Medline, base de datos de la Fundación Americana de Epilepsia. No se refieren otras bases de datos. Se recuperaron más de 300 referencias bibliográficas. No se especifica si se efectuó restricción por idioma.

Selección de los estudios: criterios de inclusión: 1) niños con CF simples: neurológicamente sanos, edad comprendida entre 6 meses y 5 años, con una duración de la crisis inferior a 15 minutos, generalizada, y sólo un episodio en 24 horas en un paciente con fiebre; 2) los estudios disponían de un grupo control. Se dio preferencia a los estudios enmascarados.

Extracción de los datos: no descrita.

Resultados principales: tratamiento anticonvulsivo continuo: fenobarbital: fue más eficaz que el placebo en ocho de nueve estudios valorados. Efectos adversos recogidos directamente de los estudios comparativos fueron hiperactividad, alteraciones del sueño y agitación (que obligó a la suspensión del tratamiento). Otros efectos adversos no extraídos de los estudios comparativos son alteración de la memoria a corto plazo, trastornos en la conducta y en la concentración. Son más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyendo en

ocasiones con el paso del tiempo. Valproato: en tres estudios se demostró que era más eficaz que el placebo, y en uno que era más eficaz que el fenobarbital. No se detectaron efectos adversos, probablemente debido al pequeño tamaño de muestra de los trabajos. El uso de valproato se ha asociado a hepatotoxicidad, pancreatitis, nefrotoxicidad y toxicidad hematopoyética. Carbamazepina (dos estudios) y fenitoína (un estudio) no demostraron ser más eficaces que el placebo. Tratamiento anticonvulsivo intermitente: el paracetamol no fue más eficaz que el placebo para prevenir la recurrencia de CF. El diazepam fue más eficaz que el placebo en un ECA analizado según intención de tratar. Como efecto secundario relevante, se constató presencia de hiperactividad en otro ECA que además no mostró beneficio de dicho fármaco.

Conclusiones de los autores: basándose en los riesgos y beneficios de los fármacos analizados, no se recomienda el tratamiento anticonvulsivante (continuo o intermitente) de los niños con una o más CF simples.

Comentario crítico

Los estudios revisados¹⁻³ presentan una serie de limitaciones metodológicas que se comentarán a continuación

aunque, al existir cierto solapamiento entre los tres, la información que proporciona cada uno es en cierto modo complementaria para los demás.

Las dos revisiones sistemáticas^{1,2} analizan un problema clínico concreto: la eficacia de los fármacos anticonvulsivos para prevenir la recurrencia de las CF. Como limitación puede argüirse que no se distingue entre CF simple y compleja, pero ello parece consecuencia directa de los ECA que se incluyeron, muchos de los cuales no realizaron tal distinción. Ésta puede ser una de las fuentes potenciales de la heterogeneidad entre estudios existente en ambos metaanálisis y reconocida por sus autores^{1,2}. La GPC valorada³ sí tuvo en cuenta el tipo de convulsión y se centró en estudios sobre CF simples. Sin embargo no queda claro que sólo incluyera ECA, ya que únicamente se hace mención a estudios con grupo control "preferentemente enmascarados". En cuanto a los criterios de selección, el estudio de Rantala et al.¹ hace alusión a ECA controlados con placebo, sin mencionar el tipo de enmascaramiento. Aunque refiere que todos los autores revisaron los estudios según una hoja de datos diseñada a tal efecto, no se informa del contenido de dicha hoja por lo que la información que consta en el estudio para evaluar la

validez de los artículos incluidos fue escasa. Masuko et al.² informaron de la existencia o no de aleatorización y de si se describía la misma así como de la presencia o no de doble ciego (describiendo cómo se efectuaba en caso de estar presente). Aportaron, asimismo, una tabla exponiendo las pérdidas durante el seguimiento aunque muestran el porcentaje total entre los dos grupos de comparación (intervención y control) no desglosándolos por separado. Las diferencias en el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento puede ser otra de las fuentes de heterogeneidad de la que los autores de ambas revisiones informan. Por ejemplo, en el metaanálisis realizado sobre seis estudios que comparaban fenobarbital con placebo en la revisión de Masuko et al.² había un ECA con un 33,3% de pérdidas y otro con un 5%.

La revisión bibliográfica llevada a cabo en los tres estudios sólo puede considerarse como exhaustiva en uno –Masuko et al.²–, aunque existiera una restricción idiomática a tres idiomas. La restricción de idioma al inglés exclusivamente puede excluir estudios con resultados negativos con el consiguiente riesgo de sesgo⁵. En el caso que nos ocupa parece poco probable, ya que la búsqueda de Masuko et al sólo recupe-

ró un estudio de calidad escrito en lengua no inglesa. En cuanto a la valoración de la validez individual de cada estudio incluido, puede intuirse que Rantala et al.¹ utilizaron un instrumento (no descrito) para su evaluación mientras que la GPC de la Academia Americana de Pediatría³ no describen método alguno ni quién o quienes fueron los encargados de valorarla. La revisión de Masuko et al.² valora en cada estudio la aleatorización, el doble ciego y el porcentaje de pérdidas (con las limitaciones ya comentadas), mostrando todos estos datos en tablas.

Las dos revisiones sistemáticas-metaanálisis^{1,2} detectaron presencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos. A las potenciales fuentes de la misma puede añadirse el diferente tiempo de seguimiento de los estudios: en la revisión de Masuko et al.², se agruparon ECAs que comparaban fenobarbital *versus* placebo con seguimientos tan dispares como 3 y 24 meses.

Las CF simples afectan al 3% de los niños de edad comprendida entre 6 meses y 5 años⁶. Existe consenso sobre su buen pronóstico a largo plazo cuando se producen en un niño neurológicamente sano⁷. Tanto el fenobarbital como el valproato han mostrado su eficacia en ECA para disminuir el porcen-

taje de recurrencias. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de efectos adversos, que los autores de los artículos valorados ya han mencionado aunque no los han extraído de los resultados de los ECA que incluyeron. Ello puede ser debido quizá a que en los ECA introducidos en la revisión se midieron de forma diferente, o fueron difíciles de agrupar para obtener un resultado combinado como se hizo con la eficacia. Aun así, se echa de menos en ambas revisiones una tabla donde se describan los efectos adversos que se observaron en cada estudio incluido en comparación con placebo para que así el lector pueda hacerse una idea aproximada del posible perjuicio que cada tratamiento pudo producir. El diazepam administrado de forma intermitente muestra resultados no significativos en el estudio de Rantala et al.¹ que se tornan significativos en el de Masuko et al.² tras la adición de un nuevo ECA. Sin embargo, Masuko et al.² han cometido un error en el análisis estadístico de sus datos, ya que, en presencia de heterogeneidad, escogieron un modelo de efectos fijos para su análisis en vez de un modelo de efectos aleatorios⁸. Ello hace que, lamentablemente, sus resultados no puedan ser valorados. Es poco probable, de todos modos, que la adi-

ción de ese nuevo ECA convirtiera en significativos los resultados al tratarse de un estudio de muestra muy pequeña (43 participantes). Un ECA posterior a la revisión de Masuko et al.² parece apoyar la eficacia de este fármaco por vía oral mientras dura la fiebre⁹ pero no hubiera podido incluirse al no ser doble ciego. En este meta-análisis sólo uno de los ECA incluidos constató una eficacia del diazepam en comparación con placebo¹⁰. Sin embargo, el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento fue muy elevado, un 25,8%, en comparación con el resto de estudios, que no superaban el 10,5%. Es difícil que un estudio con más de un 20% de pérdidas resista un "análisis del peor de los casos": asumir que todos los sujetos perdidos del grupo de intervención presentaron recurrencia, que todos los sujetos perdidos del grupo placebo no tuvieron recurrencia y volver a calcular los datos bajo este supuesto para comprobar si la eficacia del tratamiento se mantiene⁵. Por tanto, se concluye que, en la actualidad, el diazepam intermitente no ha demostrado ser más eficaz que el placebo para la prevención de la recurrencia de las CF.

Llama la atención la inclusión de un solo estudio realizado con valproato en el metaanálisis de Rantala et al.². Ello

puede ser debido a la restricción de la búsqueda de artículos a una sola base de datos (Medline), al descarte de aquellos estudios no escritos en inglés o al no cumplimiento de los criterios de selección o de validez metodológica impuestos por los autores de este meta-análisis. Tras una búsqueda en el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos se han recuperado seis ECA adicionales, el más actual fechado en 1990¹¹⁻¹⁵.

En resumen, la CF simple es un proceso de buen pronóstico a largo plazo para el que existe tratamiento eficaz si se desean prevenir las posibles recurrencias. Éstas son más frecuentes cuanto menor es la edad del niño: 50% de probabilidades si es menor de 12 meses y 30% si está por encima de esa edad¹⁷. Estos tratamientos tienen efectos adversos: se han descrito casos de hepatotoxicidad con el uso de valproato o de hiperactividad con la utilización de fenobarbital³.

¿Qué hacer entonces? Como siempre, la decisión debe ser individualizada en cada paciente de común acuerdo con sus padres o tutores. Se les debe informar del excelente pronóstico a largo plazo de las CF simples, diferenciarlas claramente del concepto de epilepsia (confusión muy extendida entre algunos padres), de las medidas antitérmi-

cas a tomar (que, aunque no previenen la recurrencia, disminuyen la fiebre, contribuyen a aumentar el bienestar del niño y aumentan la sensación de eficacia de los padres, de que "están haciendo algo" para que su hijo se encuentre mejor). Debe informarse también de que, en principio, no está indicado ningún tratamiento preventivo ya que, aunque puede que sea eficaz no está exento de riesgos. En el caso de que, aun habiendo sido informados adecuadamente, los padres decidan que su hijo reciba algún tratamiento con fármacos anticonvulsivos, el fármaco que ha mostrado ser más eficaz (NNT: 4) es el valproato.

Resolución del escenario clínico

Una vez recuperada la conciencia y realizado el diagnóstico de CF simple en el curso de un catarro de vías altas con fiebre elevada, el pediatra informa a la madre de Pedro del buen pronóstico de las CF simples, aun en el caso de que

haya recurrencias; de que, a la edad que tiene su hijo, el riesgo de recurrencia es inferior que en el supuesto de que el niño hubiera debutado a una edad más temprana; que CF simple no es, en ningún caso, sinónimo de epilepsia. Por último, le informa de la existencia de medicamentos que pueden disminuir el riesgo de recurrencias pero que no están exentos de efectos adversos. La madre, una vez informada, decide esperar unos días para tomar una decisión. Al cabo de una semana pide hora y le comunica a su pediatra que ha decidido no administrar a su hijo ningún tratamiento preventivo.

Agradecimientos

A todo el Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia y, en especial, a Carlos Ochoa Sangrador y Pilar Aizpurua Galdeano por sus acertadísimos comentarios sobre aspectos estadísticos, que han sido fundamentales para la redacción final del artículo.

Bibliografía

1. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr.* 1997; 131:922-925.

2. Masuko AH, Castro AA, Santos GR, et al. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2003;61:897-901.

3. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics.* 1999; 103:1307-1309.

4. Oxman AD, Cook DJ, Guy GH. How to Use an Overview. *JAMA*. 1994;272:1367-1371.
5. Sackett DL, Straus Sh E, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Tratamiento. En: Sackett DL, Straus Sh E, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editores. *Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A.; 2001.p. 91-133.
6. Verity CM, Golding J Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J*. 1991;303:1373-1376.
7. Nelson KB, Ellenberg JH Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295:1029-1033.
8. Delgado M. Metaanálisis. UD 8. En: Doménech JM, editor. *Diseño de Estudios Sanitarios*. Barcelona: Signo; 2001.
9. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8:131-134.
10. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993;329:79-84.
11. Daugbjerg P, Brems M, Mai J, Ankerhus J, Knudsen FU. Intermittent prophylaxis in febrile convulsions: diazepam or valproic acid? *Acta Neurol Scand*. 1990;82:17-20.
12. McKinlay I, Newton R. Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or phenobarbitone. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31:617-625.
13. Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1988;63:1189-1191.
14. Mosquera C, Rodriguez J, Cabrero A, Fidalgo I, Fernandez RM. Prevención de la recurrencia de crisis febriles: profilaxis intermitente con diazepam rectal comparada con tratamiento continuo con valproato sodico. *An Esp Pediatr*. 1987;27:379-381.
15. Gram L, Bentsen KD. Controlled and comparative trials of valproate performed in Europe and Asia. *Epilepsia*. 1984;25 (Suppl 1):S32-S39.
16. Ngwane E, Bower B. Continuous sodium valproate or phenobarbitone in the prevention of 'simple' febrile convulsions. Comparison by a double-blind trial. *Arch Dis Child*. 1980;55:171-174.
17. Nelson KB, Ellenberg JH Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978;61: 720-727.

