Convulsiones febriles: guía de práctica clínica del tratamiento a largo plazo del niño con convulsiones febriles simples

Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures

Las convulsiones febriles son el trastorno convulsivo más frecuente de la infancia y afectan del 2% al 5% de los niños de 6 a 60 meses de edad. Las convulsiones febriles simples se definen como convulsiones generalizadas breves (menos de 15 min) que ocurren una vez durante un período de 24 h en un niño febril que carece de infección intracraneal, trastorno metabólico o historia de convulsiones afebriles. Esta pauta (una revisión del parámetro de práctica [ahora denominada guía de práctica clínica] de la AAP de 1999 «Tratamiento a largo plazo del niño con convulsiones febriles simples») aborda los riesgos y los beneficios del tratamiento anticonvulsivo intermitente, así como el empleo de antipiréticos en los niños con convulsiones febriles simples. Está diseñado para ayudar al pediatra ofreciendo un armazón analítico para las decisiones sobre posibles intervenciones terapéuticas en esta población de pacientes. No se trata de sustituir el juicio clínico ni de establecer un protocolo para todos los pacientes con este trastorno. Estas pautas no serán el único abordaje de este problema.

Los resultados esperados de esta pauta de práctica son los siguientes:

1) Optimizar la comprensión del profesional de la base científica del empleo o la evitación de los distintos tratamientos propuestos para los niños con convulsiones febriles simples.
2) Mejorar la salud de los niños con convulsiones febriles simples evitando los tratamientos con gran capacidad de efectos adversos y sin capacidad demostrada para mejorar los resultados de los niños a largo plazo.
3) Disminuir los costes evitando tratamientos sin mejoría demostrada de los resultados de los niños a largo plazo.
4) Ayudar al profesional a formar a los cuidadores acerca de los escasos riesgos asociados con las convulsiones febriles simples.

El comité determinó que, excepto una gran tasa de recidiva, no se identificaron efectos a largo plazo de las convulsiones febriles simples. El riesgo de desarrollar epilepsia en estos pacientes es sumamente bajo, aunque ligeramente mayor que en la población general. Sin embargo, ningún dato indica que el tratamiento profiláctico de los niños con convulsiones febriles simples disminuiría el riesgo, porque la epilepsia es probablemente consecuencia de la predisposición genética en lugar del resultado del daño estructural al cerebro causado por convulsiones febriles simples recurrentes. Aunque se ha demostrado la ineficacia de los antipiréticos en la prevención de las convulsiones febriles recurrentes, hay pruebas de que el tratamiento anticonvulsivo continuo con fenobarbital, primidona o ácido valproico, así como el tratamiento intermitente con diazepam, consigue disminuir la recurrencia de las convulsiones febriles. No obstante, las posibles toxicidades asociadas con estos agentes superan los riesgos relativamente menores asociados con las convulsiones febriles simples. En este sentido, el comité concluyó que, según los riesgos y los beneficios de los tratamientos eficaces, no se recomienda el tratamiento anticonvulsivo continuo ni el intermitente para los niños con una o más convulsiones febriles simples.

INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles son las que aparecen en los niños febriles entre los 6 y los 60 meses de edad que no tienen una infección intracraneal, un trastorno metabólico o un antecedente de convulsiones febriles. Las convulsiones febriles se subdividen en 2 grupos: simples y complejas. Las convulsiones febriles simples durante menos de 15 min son generalizadas (con un componente focal) y ocurren una vez en un período de 24 h, mientras que las convulsiones febriles complejas son prolongadas (más de 15 min), son focales, u ocurren más de una vez en 24 h[1]. Pese a la frecuencia de convulsiones febriles (2%-5%), no existe unanimidad de opinión acerca de las opciones de tratamiento. Esta guía de práctica clínica aborda las posibles intervenciones terapéuticas en los niños neurológicamente normales con convulsiones febriles simples. No está diseñada para los pacientes con

Todas las declaraciones apoyadas por la American Academy of Pediatrics expiran automáticamente 5 años después de su publicación a menos que sean confirmadas, revisadas o retiradas antes o en este momento.

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

convulsiones febriles complejas ni atañe a niños con lesiones neurológicas previas, anomalías conocidas del sistema nervioso central o antecedente de convulsiones afebriles. Esta pauta de práctica clínica es una revisión del parámetro de práctica clínica de la AAP de 1999, "Tratamiento a largo plazo del niño con convulsiones febriles simples"[2].

El niño que ha padecido una convulsión febril simple tiene 4 posibles resultados adversos que, teóricamente, pueden ser modificados por un agente terapéutico eficaz. Son: 1) declinación del CI; 2) aumento del riesgo de epilepsia; 3) riesgo de convulsiones febriles recurrentes, y 4) muerte. No se ha demostrado que la declinación de CI o del rendimiento académico o la inatención neurocognitiva ni las anomalías del comportamiento sean consecuencia de las convulsiones febriles simples recurrentes[3]. Ellenberg y Nelson estudiaron a 431 niños que experimentaron convulsiones febriles y no observaron una diferencia significativa en su aprendizaje comparado con sus hermanos, que sirvieron de controles[4]. En un estudio similar de Verity et al, 303 niños con convulsiones febriles fueron comparados con niños de control. No se identificó diferencia en el aprendizaje, excepto en los niños con anomalías neurológicas antes de la primera convulsión[5].

La segunda preocupación, el aumento del riesgo de epilepsia, es más compleja. Los niños con convulsiones febriles simples tienen aproximadamente el mismo riesgo de desarrollar epilepsia a los 7 años de edad que la población general[6] (1%). Sin embargo, los niños con numerosas convulsiones febriles simples, menores de 12 meses de edad en el momento de su primera convulsión febril y con un antecedente familiar de epilepsia corren mayor riesgo, con desarrollo de convulsiones generalizadas afebriles a los 25 años de edad en el 2,4%[7]. Pese a ello, ningún estudio ha demostrado que el éxito en el tratamiento de las convulsiones febriles simples pueda prevenir este último desarrollo de la epilepsia, y no existen pruebas de que las convulsiones febriles simples causen daño estructural al cerebro. Además, es muy probable que el aumento del riesgo de epilepsia en esta población sea consecuencia de una predisposición genética.

Al contrario que el ligero aumento del riesgo de desarrollo de epilepsia, los niños con convulsiones febriles simples tienen una gran tasa de recurrencia. El riesgo varía con la edad. Los niños menores de 12 meses de edad en el momento de su primera convulsión febril simple tienen una probabilidad de presentar convulsiones febriles recurrentes cercana al 50%. Los niños de más de 12 meses de edad en el momento de su primer episodio tienen una probabilidad de presentar una segunda convulsión febril próxima al 30%; de los que tienen una segunda convulsión febril, el 50% tuvo la oportunidad de presentar al menos una recurrencia adicional[8].

Finalmente, el riesgo de un niño de morir durante una convulsión febril simple como consecuencia de una lesión, aspiración o arritmia cardíaca documentadas es teóricamente posible, pero, que sepa este comité, nunca se ha notificado.

En resumen, con la excepción de una gran tasa de recurrencia, no se han identificado efectos adversos a largo plazo de las convulsiones febriles simples. Como los riesgos asociados con las convulsiones febriles simples, aparte de la recurrencia, son tan escasos y como el número de niños con convulsiones febriles en los primeros años de vida es tan elevado, para ser adecuado, el tratamiento propuesto debería ser extraordinariamente parco en riesgos y efectos adversos, barato y muy eficaz.

MÉTODO

Para actualizar la pauta de práctica clínica sobre el tratamiento de los niños con convulsiones febriles simples, la American Academy of Pediatrics (AAP) volvió a convocar al Subcommittee on Febrile Seizures. El comité estuvo presidido por un neuropediatra y constó de un neuroepidemiólogo, otros 2 neuropediatras y un pediatra en ejercicio. Todos los miembros del equipo revisaron y firmaron el impreso de revelación voluntaria y de conflicto de intereses de la AAP. La pauta fue revisada por los miembros del AAP Steering Committee on Quality Improvement and Manage-

TABLA 1. **Definiciones de la pauta de los informes basados en pruebas**

Informe	Definición	Consecuencia
Clara recomendación	Se recomienda vivamente una acción concreta cuando los beneficios anticipados de la intervención recomendada superan claramente a los daños (como se realiza una clara recomendación contra una acción cuando los daños anticipados superan a los beneficios) y la calidad de las pruebas de apoyo es excelente. En algunas circunstancias claramente identificadas se pueden establecer claras recomendaciones cuando es imposible obtener pruebas de gran calidad y los beneficios anticipados superan a los daños	Los clínicos deben seguir la clara recomendación a menos que tengan una razón clara y convincente para seguir un abordaje alternativo
Recomendación	Se establece una recomendación a favor de una acción concreta cuando los beneficios anticipados superan a los daños, pero la calidad de la prueba no es tan potente. De nuevo, en algunas circunstancias claramente identificadas, se puede establecer recomendaciones cuando es imposible obtener pruebas de gran calidad y los beneficios anticipados superan a los daños	Sería prudente que los clínicos siguieran la recomendación, pero deben estar alerta a la nueva información y ser sensibles a las preferencias del paciente
Opción	Las opciones definen cursos que pueden adoptarse cuando la calidad de las pruebas es dudosa o estudios meticulosamente realizados han demostrado una escasa ventaja de un abordaje sobre el otro	Los clínicos deben considerar la opción en su toma de decisiones, y la preferencia del paciente puede desempeñar un papel sustancial
Sin recomendación	La ausencia de recomendación indica la falta de pruebas publicadas pertinentes y que el equilibrio anticipado de los beneficios y los daños es, en la actualidad, oscuro	Los clínicos deben estar alerta a las nuevas pruebas publicadas que aclaren el equilibrio del beneficio frente al daño

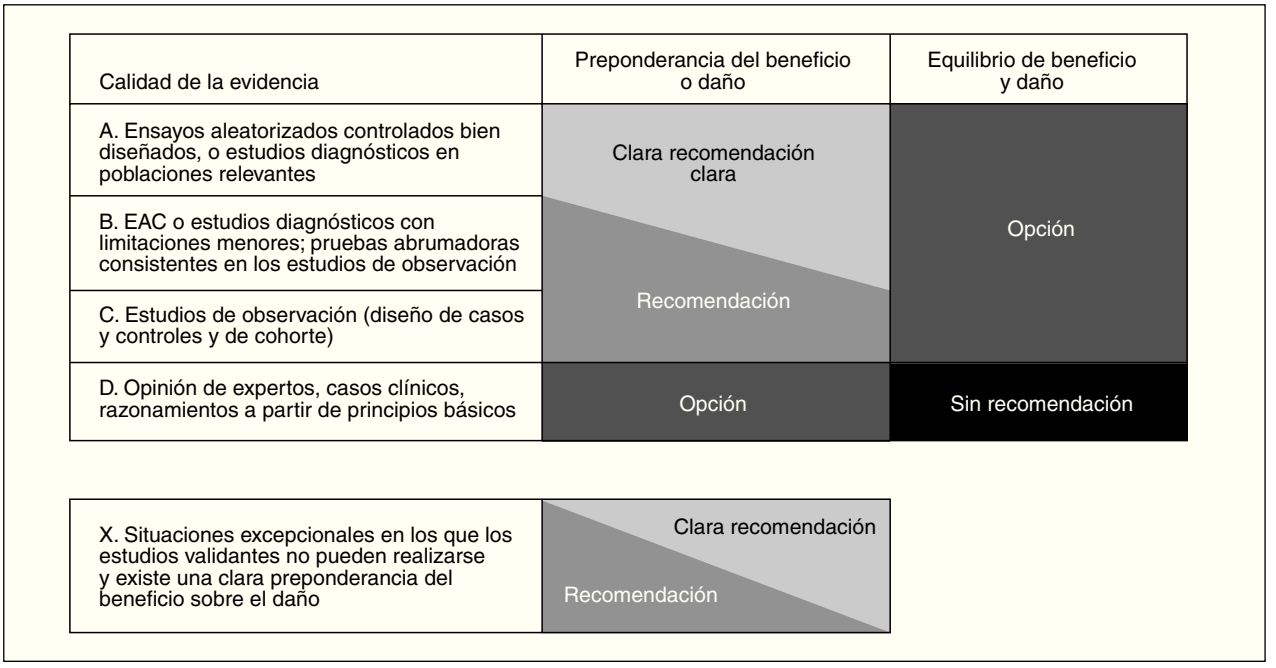

Fig. 1. Valoración de la calidad de las pruebas integrantes con evaluación del equilibrio anticipado entre los beneficios y los daños si se sigue una política que conduce a la calificación de clara recomendación, recomendación, opción o sin recomendación. EAC: ensayo aleatorizado controlado.

ment; los miembros de las secciones de la AAP en Neurología, Medicina de Urgencias, Pediatría del desarrollo y del comportamiento y Epidemiología; los miembros de los comités de la AAP sobre Medicina de urgencias pediátricas y de Responsabilidad médica y de manejo del riesgo; los miembros de los AAP Councils on Children With Disabilities and Community Pediatrics, y los miembros de organizaciones ajenas, como la Child Neurology Society y la American Academy of Neurology.

Se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía basada en pruebas desde 1998 con el objetivo de abordar las posibles intervenciones terapéuticas en el tratamiento de los niños con convulsiones febriles simples. La revisión se centró tanto en la eficacia como en los posibles efectos adversos de los tratamientos propuestos. Las decisiones se basaron en una clasificación sistemática de la calidad de las pruebas y de la fuerza de las recomendaciones.

La AAP estableció una alianza con la University of Kentucky en Lexington para desarrollar un informe de evidencia, que sirvió de importante fuente de información para estas recomendaciones de la guía de la práctica. Las cuestiones específicas abordadas fueron: 1) la eficacia del tratamiento anticonvulsivo continuo en la prevención de las convulsiones febriles recurrentes; 2) la eficacia del tratamiento anticonvulsivo intermitente en la prevención de las convulsiones febriles recurrentes; 3) la eficacia de los antipiréticos en la prevención de las convulsiones febriles recurrentes, y 4) los efectos adversos de los anticonvulsivos continuos o intermitentes.

El parámetro de la práctica original revisó y resumió más de 300 artículos de revistas médicas que presentaron la historia natural de las convulsiones febriles simples o el tratamiento de estas convulsiones[2]. Para la actualización, se revisaron y resumieron otros 65 artículos. Se prestó la máxima atención a los artículos que distinguieron a las convulsiones febriles simples de los demás tipos de convulsiones, a los artículos que igualaron meticulosamente los grupos de tratamiento y de control y a los artículos que describieron el cumplimiento con el régimen farmacológico. Se construyeron tablas con los 65 artículos que mejor cumplieron estos criterios. El siguiente informe técnico presenta una revisión más exhaustiva de la bibliografía en que se basa este informe (página web del informe técnico inicial: http://aappolicy.aappublications.org/cgi/contents/full/pediatrics;103/6/e86). El informe técnico también contendrá información posológica.

El abordaje basado en pruebas del desarrollo de pautas obliga a identificar, valorar y resumir la prueba que apoya a una recomendación, y a definir una relación explícita entre la prueba y las recomendaciones. Las recomendaciones basadas en pruebas reflejan la calidad de las pruebas y el equilibrio entre beneficio y daño que se anticipa cuando se sigue la recomendación. Para designar el grado de la recomendación se siguió el informe de pauta de la AAP "Clasificación de las recomendaciones para las pautas de la práctica clínica"[9] (fig. 1, tabla 1).

RECOMENDACIÓN

Según los riesgos y los beneficios de los tratamientos eficaces, no se recomienda el tratamiento anticonvulsivo continuo ni el intermitente para los niños con una o más convulsiones febriles simples.

- Calidad conjunta de la prueba: B. EAC y estudios diagnósticos con limitaciones menores.
- Beneficio: prevención de las convulsiones febriles recurrentes, que no son nocivas ni aumentan significativamente el riesgo de desarrollar una futura epilepsia.
- Daño: efectos adversos, incluyendo una rara hepatotoxicidad fatal (especialmente en los niños menores de 2 años de edad, que corren el máximo riesgo de convulsiones febriles), trombocitopenia, pérdida y aumento de peso, trastornos gastrointestinales y pancreatitis con ácido valproico e hiperactividad, irritabilidad, letargia, alteraciones del sueño y reacciones de hipersensibilidad con el fenobarbital.
- Valoración beneficios/daño: preponderancia del daño sobre el beneficio.
- Valor de la pauta: recomendación.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO CONTINUO

Fenobarbital

Fenobarbital es eficaz en la prevención de la recurrencia de las convulsiones febriles simples[10]. En un estudio controlado de doble ocultación, el tratamiento diario con fenobarbital disminuyó la tasa de convulsiones febriles subsiguientes de 25 por 100 sujetos y año a 5 por 100 sujetos y año[11]. Sin embargo, para que el agente sea eficaz debe ser administrado diariamente y mantenido en la gama terapéutica. Por ejemplo, en el estudio de Farwell et al, los niños cuyos valores de fenobarbital estuvieron en la gama terapéutica mostraron una disminución de las convulsiones recurrentes, pero por la gran falta de cumplimiento no se encontró un beneficio global del fenobarbital[12].

Los efectos adversos de fenobarbital son la hiperactividad, la irritabilidad, la letargia, los trastornos del sueño y las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos adversos del comportamiento pueden ocurrir en hasta el 20% a 40% de los pacientes, y pueden tener la intensidad suficiente para obligar a retirar el fármaco[13-16].

Primidona

También se ha demostrado que la primidona, a dosis de 15 a 20 mg/kg y día, disminuye la tasa de recurrencia de las convulsiones febriles[17,18]. Es interesante que el valor de fenobarbital obtenido en el estudio de Minigawa y Miura fue infraterapéutico (16 mg/ml) en 29 de los 32 niños[17], lo que sugiere que la primidona puede ser activa, por sí misma, en la prevención de la aparición de convulsiones. Como con fenobarbital, los efectos adversos incluyen los trastornos del comportamiento, la irritabilidad y los trastornos del sueño[18].

Ácido valproico

En los estudios aleatorizados controlados, sólo el 4% de los niños que tomaron ácido valproico, en contraposición al 35% de los sujetos de control, tuvo una convulsión febril posterior. Por lo tanto, el ácido valproico parece ser al menos tan eficaz en la prevención de las convulsiones febriles simples recurrentes como el fenobarbital, y significativamente más eficaces que el placebo[19-21].

Los inconvenientes del tratamiento con ácido valproico son su rara asociación con una hepatotoxicidad fatal (especialmente en los niños menores de 2 años de edad, que corren el máximo riesgo de convulsiones febriles), trombocitopenia, pérdida y aumento ponderal, trastornos gastrointestinales y pancreatitis. En los estudios en los que los niños recibieron ácido valproico para prevenir la recurrencia de las convulsiones febriles no hubo casos de hepatotoxicidad fatal[15].

Carbamazepina

No se ha demostrado que la carbamazepina sea eficaz en la prevención de la recurrencia de las convulsiones febriles simples. Antony y Hawke compararon a los niños que habían sido tratados con valores terapéuticos de fenobarbital o de carbamazepina, y el 47% del grupo tratado con carbamazepina tuvo convulsiones recurrentes, comparado con sólo el 10% de los del grupo de fenobarbital[13]. En otro estudio, Camfield et al trataron con carbamazepina a niños en los que previamente había fracasado el fenobarbital. Pese al buen cumplimiento, 13 de los 16 niños tratados con carbamazepina tuvieron una convulsión febril recurrente al cabo de 18 meses[22]. Teóricamente es posible que estas tasas excesivamente elevadas de recurrencia pudieran ser atribuibles a los efectos adversos de la carbamazepina.

Fenitoína

No se ha demostrado que la fenitoína sea eficaz en la prevención de la recurrencia de las convulsiones febriles simples, ni siquiera cuando el agente se encuentra en valores terapéuticos[23,24]. Otros medicamentos anticonvulsivos no han sido estudiados en el tratamiento continuo de las convulsiones febriles simples.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO INTERMITENTE

Diazepam

Un estudio controlado de doble ocultación sobre pacientes con antecedente de convulsiones febriles demostró que la administración de diazepam oral (en el momento de la fiebre) disminuyó la recurrencia de las convulsiones febriles. Los niños con un antecedente de convulsiones febriles recibieron bien diazepam oral (0,33 mg/kg cada 8 h durante 48 h), bien un placebo en el momento de la fiebre. El riesgo de convulsiones febriles por persona y año disminuyó un 44% con diazepam[25]. En un estudio más reciente, los niños con antecedente de convulsiones febriles recibieron diazepam oral en el momento de la fiebre, y se compararon con los niños de un grupo no tratado. El grupo de diazepam oral tuvo una tasa de recurrencia del 11%, frente al 30% en el grupo de control[26]. Se debe observar que ninguno de los niños en los que se consideró que diazepam había fracasado había cumplido con la administración del fármaco, en parte a causa de los efectos adversos de la medicación.

También demuestra la bibliografía la factibilidad y la seguridad de interrumpir una convulsión febril simple de más de 5 min de duración con diazepam rectal y con midazolam, tanto intranasal como bucal[27,28]. Aunque estos agentes consiguen eliminar la convulsión, es dudoso si ejercen alguna influencia sobre el resultado. En un estudio de Knudsen et al, los niños recibieron diazepam rectal en el momento de la fiebre o sólo al inicio de la convulsión. El pronóstico a largo plazo entre los 2 grupos no difirió tras 12 años de seguimiento, tanto si el tratamiento se dirigió a la prevención como al tratamiento de las convulsiones[29].

Un posible inconveniente de la medicación intermitente es que pudo ocurrir una convulsión antes de advertir la fiebre. Además, las convulsiones recurrentes de alguno de los estudios probablemente fueran atribuibles al fracaso del método en lugar de al fallo del agente.

Los efectos adversos del diazepam oral y rectal[26] y del midazolam tanto intranasal como bucal son letargia, sopor y ataxia. La depresión respiratoria es sumamente

rara, incluso cuando se administra por vía rectal[28,30]. La sedación causada por cualquiera de las benzodiazepinas, administrada por vía oral, rectal, nasal o bucal, puede enmascarar una infección del sistema nervioso central. Si se utilizan, se debe avisar al profesional de la atención sanitaria del niño.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LOS ANTIPIRÉTICOS INTERMITENTES

Ningún estudio ha demostrado que los antipiréticos, en ausencia de anticonvulsivos, disminuyan el riesgo de recurrencia de las convulsiones febriles simples. Camfield et al trataron a 79 niños que habían tenido una primera convulsión febril con placebo más instrucciones antipiréticas (aspirina o paracetamol) frente a fenobarbital más instrucciones antipiréticas (aspirina o paracetamol). El riesgo de recurrencia fue significativamente menor en el grupo tratado con fenobarbital, indicando que las más instrucciones antipiréticas, incluyendo el empleo de antipiréticos, es ineficaz para la prevención de la recurrencia de la convulsión febril[11].

La administración regular (cada 4 h) o esporádica (cuando aumente la temperatura corporal específica) de antipiréticos no influye sobre el resultado. El paracetamol se administró cada 4 h o sólo para aumentos de la temperatura > 37,9 °C en 104 niños. La incidencia de episodios febriles no difirió significativamente entre los 2 grupos, ni tampoco la recurrencia temprana de las convulsiones febriles. Los autores determinaron que la administración profiláctica de paracetamol durante los episodios febriles fue ineficaz en la prevención o la disminución de la fiebre y en la prevención de la recurrencia de las convulsiones febriles[31].

En un ensayo aleatorizado, de doble ocultación, controlado con placebo, se administró junto con una dosis baja de diazepam por vía oral[32]. No disminuyó la recurrencia de la convulsión febril, comparado con los grupos de control. Como con paracetamol, también se ha demostrado que ibuprofeno es ineficaz en la prevención de la recurrencia de las convulsiones febriles[33-35].

En general, paracetamol e ibuprofeno se consideran antipiréticos seguros y eficaces en los niños. Sin embargo, se ha notificado hepatotoxicidad (paracetamol) e insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica, insuficiencia renal y coma (ibuprofeno) en los niños tras la sobredosis o en presencia de factores de riesgo[36,37].

CONCLUSIONES

El subcomité ha determinado que una convulsión febril simple es un acontecimiento benigno y común incluso en los niños entre los 6 y 60 meses de edad. Casi todos los niños tienen un pronóstico excelente. El comité concluyó que, pese a la evidencia de que el tratamiento antiepiléptico, continuo con fenobarbital, primidona o ácido valproico o intermitente con diazepam oral, es eficaz para disminuir el riesgo de recurrencia. Las posibles toxicidades asociadas con los fármacos antiepilépticos superan los riesgos relativamente menores asociados con las convulsiones febriles simples. En consecuencia no se recomienda el tratamiento a largo plazo. En las situaciones en que la ansiedad de los padres asociada con las convulsiones febriles es intensa, el diazepam oral intermitente al inicio de la enfermedad febril puede ser eficaz en la prevención de la recurrencia. Aunque los antipiréticos pueden mejorar la comodidad del niño, no evitarán las convulsiones febriles.

SUBCOMMITTEE ON FEBRILE SEIZURES, 2002-2008
Patricia K. Duffner, MD, Presidente
Robert J. Baumann, MD, Especialista en metodología
Peter Berman, MD
John L. Green, MD
Sanford Schneider, MD

STEERING COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT AND MANAGEMENT, 2007-2008
Elizabeth S. Hodgson, MD, Presidente
Gordon B. Glade, MD
Norman "Chip" Harbaugh, Jr, MD
Thomas K. McInerny, MD
Marlene R. Miller, MD, MSc
Virginia A. Moyer, MD, MPH
Xavier D. Sevilla, MD
Lisa Simpson, MB, BCh, MPH
Glenn S. Takata, MD

COORDINADORES
Denise Dougherty, PhD, Agency for Healthcare Research and Quality
Daniel R. Neuspiel, MD, Section on Epidemiology
Ellen Schwalenstocker, MBA, National Association of Children's Hospitals and Related Institutions

PERSONAL
Caryn Davidson, MA

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics. 1978;61(5):720-7.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. The long-term treatment of the child with simple febrile seizures. Pediatrics. 1999;103(6 pt 1):1307-9.
3. Chang YC, Guo NW, Huang CC, Wang ST, Tsai JJ. Neurocognitive attention and behavior outcome of school age children with a history of febrile convulsions: a population study. Epilepsia. 2000;41(4):412-20.
4. Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. Arch Neurol. 1978;35(1):17-21.
5. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II: medical history and intellectual ability at 5 years of age. BMJ. 1985; 290(6478): 1311-5.
6. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med. 1976;295(19):1029-33.
7. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med. 1987;316(9):493-8.
8. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151(4):371-8.
9. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics. 2004;114(3):874-7.
10. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. Pediatrics. 1977; 59(3):378-85.
11. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure: antipyretic instruction plus either Phe-

nobarbital or placebo to prevent recurrence. J Pediatr. 1980;97(1):16-21.
12. Farwell JR, Lee JY, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence [revisión en N Engl J Med. 1992;326(2):144]. N Engl J Med. 1990;322(6): 364-9.
13. Antony JH, Hawke SHB. Phenobarbital compared with carbamazepine in prevention of recurrent febrile convulsions. Am J Dis Child. 1983;137(9):892-95.
14. Knudsen Fu, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. Arch Dis Child. 1978;53(8):660-3.
15. Lee K, Melchior JC. Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood. Eur J Pediatr. 1981;137(2):151-3.
16. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers: behavioural and cognitive aspects. J Pediatr. 1979; 95(3):361-5.
17. Minagawa K, Miura H. Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. Brain Dev. 1981;3(4):385-93.
18. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. Epilepsia. 1984;25(1):89-95.
19. Wallace SJ, Smith JA. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone. BMJ. 1980; 280(6211):353-4.
20. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions: a randomized therapeutic assay – sodium valproate, phenobarbitone and placebo. Neuropediatrics. 1984;15(1):37-42.
21. Ngwane E, Bower B. Continuous sodium valproate or phenobarbitone in the prevention of "simple" febrile convulsions. Arch Dis Child. 1980;55(3):171-4.
22. Camfield PR, Camfield CS, Tibbles JA. Carbamazepine does not prevent febrile seizures in phenobarbital failures. Neurology. 1982;32(3):288-9.
23. Bacon CJ, Hierons AM, Mucklow JC, Webb JK, Rawlins MD, Weightman D. Placebo-controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. Lancet. 1981;2(8247):600-4.
24. Melchior JC, Buchthal F, Lennox Buchthal M. The ineffectiveness of diphenylhydantoin in preventing febrile convulsions in the age of greatest risk, under 3 years. Epilepsia. 1971;12(1):55-62.
25. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. N Engl J Med. 1993;329(2): 79-84.
26. Verrotti A, Latini G, Di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. Eur J Pediatr Neurol. 2004;8(3):131-4.
27. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomized study. BMJ. 2000;321(7253):83-6.
28. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366(9481):205-10.
29. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. Arch Dis Child. 1996;74(1):13-8.
30. Pellock JM, Shinnar S. Respiratory adverse events associated with diazepam rectal gel. Neurology. 2005;64(10):1768-70.
31. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. Eur J Pediatr. 1993;152(9):747-9.
32. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low dose intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr. 1995; 126(6):991-5.
33. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JDF, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. Pediatrics. 1998; 102(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/5/e51
34. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JDF, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149(6): 632-7.
35. Van Esch A, Steyerberg EW, Moll HA, et al. A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence. Ambul Child Health. 2000;6(1):19-26.
36. Easley RB, Altemeier WA. Central nervous system manifestations of an ibuprofen overdose reversed by naloxone. Pediatr Emerg Care. 2000;16(1):39-41.
37. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics. 2001;108(4): 1020-4.