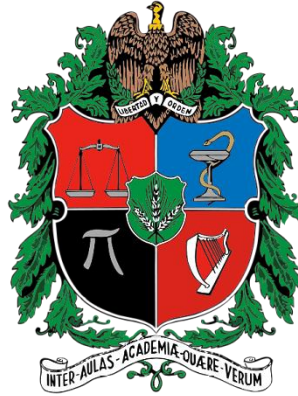


**USO DEL VALPROATO DE SODIO INTRAVENOSO EN EL  
TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO EN NIÑOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS  
ALEATORIZADOS**

**NATALIA ELENA PENAGOS VARGAS**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
UNIDAD DE NEUROPEDIATRÍA  
BOGOTÁ, D.C.  
2014.**



**USO DEL VALPROATO DE SODIO INTRAVENOSO EN EL  
TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO EN NIÑOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS  
ALEATORIZADOS**

**NATALIA ELENA PENAGOS VARGAS**  
**Estudiante de Postgrado Cuarto Año**  
**Neuropediatría**

**Revisión Sistemática**  
**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE**  
**ESPECIALISTA EN NEUROPEDIATRÍA**

**Tutor**  
**Dr. Álvaro Hernando Izquierdo Bello**  
**Profesor Asociado**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**  
**UNIDAD DE NEUROPEDIATRÍA**  
**BOGOTÁ, D.C.**  
**2014.**

## CONTENIDO

<b>1. TÍTULO DE LA REVISIÓN</b> .....	6
<b>2. INFORMACIÓN DE LA REVISIÓN</b> .....	6
<b>2.1. AUTORES</b> .....	6
2.2. FECHAS .....	6
<b>3. RESUMEN</b> .....	6
3.1 RESUMEN (ESPAÑOL) .....	6
3.1. ABSTRACT (ENGLISH) .....	8
3.3. PALABRAS CLAVE.....	9
<b>4. ANTECEDENTES</b> .....	10
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN .....	10
4.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN .....	11
4.3. ¿CÓMO FUNCIONA LA INTERVENCIÓN? .....	13
4.4. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE ESTA REVISIÓN? .....	13
<b>5. OBJETIVO</b> .....	13
<b>6. MÉTODOS</b> .....	14
6.1. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	14
6.1.1 Tipos de estudios .....	14
6.1.2 Tipos de participantes .....	14
6.1.3. Tipos de intervenciones .....	14
6.1.4 Tipos de desenlaces .....	14
6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	14
6.3. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
6.3.1. Evaluación del riesgo de sesgo .....	15
6.3.2. Extracción de los datos .....	15
6.3.3. Análisis de los datos .....	16
<b>7. RESULTADOS</b> .....	16
7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS .....	16
7.1.1. Resultados de la búsqueda.....	16

7.1.2 Estudios incluidos.....	16
7.2. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	18
7.2.1. Aleatorización y asignación.....	18
7.2.2. Cegamiento.....	18
7.2.3. Datos de resultado incompletos (atrición) .....	19
7.2.4. Reporte selectivo de los resultados .....	19
7.2.5. Otras fuentes de sesgo .....	19
7.3. EFECTO DE LA INTERVENCIÓN.....	19
7.3.1. Desenlace primario .....	19
<b>7.3.1.1. Control de crisis a los 30 minutos de iniciada la medicación .....</b>	<b>19</b>
<b>7.3.1.2. No recurrencia de las crisis .....</b>	<b>19</b>
7.3.2. Desenlaces secundarios .....	20
<b>7.3.2.1. Presencia de efectos adversos.....</b>	<b>20</b>
<b>7.3.2.2. Hipotensión arterial.....</b>	<b>20</b>
<b>7.3.2.3. Depresión respiratoria.....</b>	<b>20</b>
8. DISCUSIÓN .....	21
8.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS.....	21
8.2. EXHAUSTIVIDAD Y APLICABILIDAD DE LA EVIDENCIA .....	21
8.3. CALIDAD DE LA EVIDENCIA .....	22
8.4. SEGOS POTENCIALES EN EL PROCESO DE REVISIÓN .....	22
8.5. ACUERDOS Y DESACUERDOS CON OTROS ESTUDIOS Y REVISIONES. ....	23
9. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	25
9.1. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA .....	25
9.2. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN .....	25
REFERENCIAS.....	26
FIGURAS .....	30
FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE LA BÚSQUEDA .....	30
FIGURA 2. CONTROL DE CRISIS A LOS 30 MINUTOS.....	31
FIGURA 3. NO RECURRENCIA DE LAS CRISIS (todos los estudios incluidos).....	31
FIGURA 4. NO RECURRENCIA DE LAS CRISIS (excluido estudio causante de heterogeneidad).....	31

FIGURA 5. PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS .....	32
FIGURA 6. HIPOTENSIÓN .....	32
FIGURA 7. DEPRESIÓN RESPIRATORIA .....	32
FIGURA 8. VALORACIÓN DE LOS AUTORES DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN .....	33
TABLAS .....	34
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	34
Mehta 2007 .....	34
Banzali 2011 .....	35
Malamiri 2012 .....	36
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS .....	37
Agarwal 2007 .....	37
Gilad 2008 .....	37
Misra 2008 .....	37
Chen 2011 .....	37
Chitsaz 2013 .....	37
TABLA 3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS .....	38
Desenlaces Primarios. ....	38
Desenlaces secundarios .....	38

## **1. TITULO DE LA REVISIÓN**

**USO DEL VALPROATO DE SODIO INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO EN NIÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS**

## **2. INFORMACIÓN DE LA REVISIÓN**

### **2.1. AUTORES**

NATALIA ELENA PENAGOS VARGAS

Estudiante de Postgrado de Cuarto Año de Neuropediatría. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

ÁLVARO HERNANDO IZQUIERDO BELLO

Profesor Asociado. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

### **2.2. FECHAS**

Fecha de la Búsqueda: Hasta el 30 de Septiembre 2013

Considerar actualizado: Hasta el 30 de Septiembre 2013

## **3. RESUMEN**

### **3.1 RESUMEN (ESPAÑOL)**

**Antecedentes**

El estado epiléptico es una condición clínica que amenaza la vida de forma aguda y es causa de importantes secuelas neurológicas a largo plazo. Además de las benzodiazepinas de corta acción, solo la Fenitoina y el Fenobarbital se aceptan en todos los protocolos para uso intravenoso en el tratamiento del estatus epiléptico. Desafortunadamente, estos medicamentos tienen una ventana terapéutica estrecha con efectos adversos significativos que limitan de alguna manera su uso en la práctica clínica. Las experiencias reportadas en la literatura mundial con respecto al uso del Valproato de sodio intravenoso como tratamiento emergente en esta condición, han mostrado un adecuado perfil de seguridad y de efectividad, sin embargo no se ha evaluado críticamente la evidencia disponible en torno al uso de esta medicación en niños con estatus epiléptico.

### **Objetivo**

Evaluar la efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso en el tratamiento de estado epiléptico en pacientes pediátricos

### **Criterios para la consideración de los estudios**

Se buscaron estudios en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library*, 2012, número 9), MEDLINE (hasta Septiembre de 2013), EMBASE (hasta Septiembre de 2013) y en Google académico.

### **Criterios de selección**

Se incluyeron estudios clínicos controlados aleatorizados en los que se comparara el Valproato de sodio intravenoso con placebo o con otro tratamiento antiepiléptico en el manejo de estatus epiléptico en niños.

### **Recolección de datos y análisis**

Los datos fueron extraídos usando el formato del software Review Manager y se realizó una valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para el análisis de variables dicotómicas se calculó riesgo relativo y para las variables continuas se usó la diferencia de medias. Un modelo de efecto aleatorizado fue utilizado para combinar los estudios.

### **Principales resultados**

Se incluyeron 3 estudios (Banzali, Obligar, Panlilio, & Pasco, 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta, Singhi, & Singhi, 2007) que cumplieron con los criterios de inclusión, con un total de 134 pacientes. No se encontró una diferencia significativa en cuanto a la efectividad de las medicaciones usadas en cuanto al control de crisis en los primeros 30 minutos (Riesgo

Relativo 1.01; IC 95% 0,92-1.11) o en la recurrencia de crisis (Riesgo Relativo 1.09; IC 95% 0,79-1,51) al comparar el Valproato de sodio intravenoso con otras medicaciones. Se encontró una menor proporción de efectos adversos con el uso del Valproato de sodio intravenoso, con una diferencia estadísticamente significativa (Riesgo Relativo 0.28; IC 95% 0.12-0.67).

### **Conclusión de los autores**

La evidencia actual y los resultados de esta revisión permiten afirmar que el Valproato de sodio intravenoso es tan efectivo como el Fenobarbital y el Diazepam en el tratamiento de segunda y tercera línea del estatus epiléptico en la población pediátrica, respectivamente, sin diferencia estadística en términos de efectividad. Sin embargo, el uso del Valproato de sodio intravenoso se asocia con un mejor perfil de seguridad dado por una tasa menor de efectos adversos en comparación con las otras medicaciones.

## **3.1. ABSTRACT (ENGLISH)**

### **Background**

Status epilepticus is a clinical condition that acutely threatens life and causes significant long-term neurologic sequelae. In addition to the short-acting benzodiazepines, only phenytoin and phenobarbital are accepted in all protocols for intravenous use in the treatment of status epilepticus. Unfortunately, these drugs have a narrow therapeutic window with significant adverse effects that limit somehow use in clinical practice. The experiences reported in the literature regarding the use of intravenous sodium valproate as an emerging treatment for this condition, have shown an adequate safety and efficacy profiles, but the available evidence regarding the use of this medication in children with status epilepticus has not yet been critically evaluated.

### **Objective**

To evaluate the efficacy and safety of intravenous sodium valproate in the treatment of status epilepticus in pediatric patients.

### **Criteria for considering studies for this review**

Studies were searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (The Cochrane Library 2012, Issue 9), MEDLINE (until September 2013), EMBASE (until September 2013) and Google Academics.



### **Selection criteria**

Randomized controlled trials in which intravenous sodium valproate was compared with placebo or with other antiepileptic treatment in the management of status epilepticus in children were included.

### **Data collection and analysis**

Data were extracted using the format of the Review Manager software and an assessment of risk of bias of included studies was performed. For the analysis of dichotomous variables relative risk was calculated for continuous variables and the mean difference was used. A randomized effect model was used to combine studies.

### **Main results**

Three studies that met the inclusion criteria, with a total of 134 patients (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007) were included. No significant difference was found in terms of the effectiveness of the medications used in controlling crisis in the first 30 minutes (RR 1.01; 95% CI 0.92- 1.11) or seizure recurrence (RR 1.09; 95% CI 0.79 to 1.51) when comparing intravenous sodium valproate with other medications. A lower rate of adverse effects was found with the use of intravenous sodium valproate, with a statistically significant difference (RR 0.28; 95% CI 0.12 to 0.67).

### **Authors's conclusions**

Current evidence and the results of this review support the conclusion that intravenous sodium valproate is as effective as Phenobarbital and Diazepam in the treatment of second and third line of status epilepticus in the pediatric population, respectively, with no statistical difference in terms of efficacy. However, the use of intravenous sodium valproate is associated with a better safety profile given by a lower rate of adverse effects compared with other medications.

## **3.3. PALABRAS CLAVE**

Español: Ácido Valproico, Valproato de Sodio, Estado Epiléptico

Ingles: Valproic Acid, Sodium Valproate, Status Epilepticus

## 4. ANTECEDENTES

El estado epiléptico es una condición clínica que amenaza la vida de forma aguda y es causa de importantes secuelas neurológicas a largo plazo. Esta patología es común en la edad pediátrica y es una causa común de consulta en los servicios de urgencias pediátricos con alto costo para el sistema de salud (Raspall-Chaure, Chin, Neville, Bedford, & Scott, 2007). No se conocen datos estadísticos exactos de esta condición en nuestro país, pero se considera que en Estados Unidos afecta unas 40 – 60 personas por cada 100.000 habitantes, siendo considerado en este país como un problema de salud pública (Marik & Varon, 2004; Rosenow, Hamer, & Knake, 2007; Shorvon, 2011). Es esencial por lo tanto, hacer un tratamiento efectivo y eficiente del estado epiléptico, más aún en la población pediátrica.

En esta condición clínica se requieren medicaciones de administración intravenosa, con amplio espectro anticonvulsivante, con alta potencia y rapidez de acción, con efecto terapéutico prolongado y que tenga pocos efectos adversos; sin embargo, de las medicaciones actualmente aceptadas como parte del tratamiento del estado epiléptico, ninguna cumple con este perfil (Abend, Gutierrez-Colina, & Dlugos, 2010; Shorvon, 2011). Además de las benzodiazepinas de corta acción, solo la Fenitoina y el Fenobarbital se aceptan en todos los protocolos disponibles para uso intravenoso en el tratamiento de estado epiléptico. Desafortunadamente, estos medicamentos tienen una ventana terapéutica estrecha con efectos adversos significativos que limitan de alguna manera su uso en la práctica clínica (Abend et al., 2010; Marik & Varon, 2004; Shorvon, Baulac, Cross, Trinka, & Walker, 2008; Shorvon, 2011; Trinka, 2009). Más recientemente, desde 1980 mundialmente y desde noviembre de 2006 en nuestro país, está disponible el Valproato de sodio intravenoso, permitiendo su uso en el estado epiléptico. Las experiencias reportadas en la literatura mundial y en nuestra práctica misma con respecto al uso de este medicamento en esta situación, han mostrado un adecuado perfil de seguridad y de efectividad, sin embargo no se ha evaluado críticamente la evidencia disponible en torno al uso de esta medicación en niños con estado epiléptico (Campistol, Fernández, & Ortega, 1999; Gilad et al., 2008; Kwan, 2010; Olsen, Taubøll, & Gjerstad, 2007; Peters & Pohlmann-Eden, 2005; Trinka, 2007; Yu, Mills, Thompson, & Cunanan, 2003).

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN

La definición inicial de estado epiléptico implicaba una crisis con duración de más de 30 minutos con o sin compromiso de la conciencia (Epilepsy Foundation of America, 1993). Esta definición tiene poca utilidad en el contexto clínico, ya que una crisis de tal duración

implica invariablemente complicaciones sistémicas graves y pobre pronóstico funcional y vital. Es por eso que ahora se manejan definiciones que permiten una actuación más rápida en esta condición clínica, y se considera estado epiléptico a cualquier crisis con duración mayor a 5 minutos o la presencia de dos o más crisis sin recuperación del estado de conciencia entre ellas (Abend et al., 2010; DeLorenzo et al., 1999; Lowenstein, Bleck, & Macdonald, 1999; Shorvon, 2011).

La incidencia mundial del estado epiléptico varía entre 40 – 60 por 100.000 personas año, y da cuenta del 8% de las consultas de urgencias en Estados Unidos cada año. La distribución de la incidencia muestra una distribución bimodal, con picos de ocurrencia en la infancia y en la vejez. En los pacientes con epilepsia la causa más común de estado es la suspensión o la falta de adherencia al tratamiento antiepiléptico, mientras que en los pacientes sin antecedente previo de epilepsia, que dan cuenta de cerca de 50% de los pacientes con estado epiléptico, la causa más común son las lesiones agudas o remotas del SNC (R. Chin, Neville, & Scott, 2004; Raspall-Chaure et al., 2007).

La mortalidad a 30 días asociada al estado epiléptico varía entre 7,6% a 39% de acuerdo con los estudios epidemiológicos disponibles. La incidencia de mortalidad a corto plazo en niños encontrada en los diferentes estudios varía entre 2,7 – 9%, siendo mayor en menores de un año (18%). La mortalidad a corto plazo es mayor en los adultos, variando entre 22 – 38%. La mortalidad está influenciada por la etiología del estado epiléptico, siendo mayor en las causas sintomáticas agudas; relacionada con la edad del paciente, con aumento de 39% en el OR para mortalidad por cada década adicional; y por la duración de las crisis, con mayor mortalidad en crisis de más de una hora de duración (32% vs 2,7%) (Richard F M Chin et al., 2006; R. Chin et al., 2004; DeLorenzo et al., 1996; Ostrowsky & Arzimanoglou, 2010; Raspall-Chaure et al., 2007; Vignatelli, Tonon, & D'Alessandro, 2003; Wu, Shek, Garcia, Zhao, & Johnston, 2002)

Las tasas de lesión neurológica permanente y epilepsia son variables, con incidencias entre 4 y 40%. Estas se asocian también a la causa del estado epiléptico y a la duración de las crisis, como sucede con la mortalidad (R. Chin et al., 2004; Raspall-Chaure et al., 2007; Raspall-Chaure, Chin, Neville, & Scott, 2006).

## **4.2. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

El tratamiento del estado epiléptico debe ser oportuno. Un estudio prospectivo observacional en niños encontró que por cada minuto de retraso entre el inicio del estado epiléptico y el inicio del tratamiento, hay un incremento acumulativo de 5% de riesgo de que este dure más de 60 minutos, con aumento en la tasa de mortalidad y secuelas

neurológicas (Abend et al., 2010; J. W. Y. Chen, Naylor, & Wasterlain, 2007; R F M Chin, Verhulst, Neville, Peters, & Scott, 2004; Richard F M Chin et al., 2006; DeLorenzo et al., 1999; Hunter & Young, 2012; Raspall-Chaure et al., 2007; Shorvon et al., 2008).

La primera línea de manejo son las benzodiazepinas, potentes agonistas GABA<sub>A</sub>. Hasta 65% de los pacientes responden a esta línea de manejo, pero cerca de un tercio de los pacientes requieren un medicamento de segunda línea (Abend et al., 2010; Marik & Varon, 2004; Shorvon, 2011; Walker & Shorvon, 2009).

En la segunda línea de manejo se encuentra la Fenitoina, y de forma alternativa, el Valproato de sodio intravenoso y el fenobarbital (Abend et al., 2010; Hunter & Young, 2012; Marik & Varon, 2004; Owens, 2010; Shorvon, 2011; Talati, White, & Coleman, 2009; Trinka, 2009). La Fenitoina es uno de los medicamentos más estudiados en estatus epiléptico, ya que está disponible en su forma intravenosa desde 1956. Su efectividad varía desde 44% en estudios controlados y 90% en estudios no controlados. Sus efectos adversos incluyen flebitis química, necrosis tisular, hipotensión y arritmias cardíacas, entre otros (Abend et al., 2010; Marik & Varon, 2004; Shorvon et al., 2008; Shorvon, 2011; Talati et al., 2009; Treiman et al., 1998; Trinka, 2009).

Una alternativa al uso de la Fenitoina es el Valproato de sodio intravenoso, el cual está disponible en su forma intravenosa desde 1980, y es de especial utilidad en los pacientes con inestabilidad hemodinámica y con antecedente de enfermedades cardiovasculares. La dosis de impregnación es de 20 – 45 mg/kg a una velocidad de impregnación de máximo 6 mg/kg/min. Tiene la ventaja de que puede administrarse a una velocidad de infusión más alta que la Fenitoina con un riesgo menor de efectos adversos; sin embargo, si bien los efectos adversos son poco frecuentes, son serios, incluyendo la falla hepática y la pancreatitis, por lo que el medicamento está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad hepática, error del metabolismo y relativamente en polifarmacia antiepiléptica. En la literatura se ha visto una mayor frecuencia de estos efectos adversos en menores de 2 años, por lo que por debajo de esta edad debe ser usado con mucha precaución (Abend et al., 2010; Marik & Varon, 2004; Shorvon et al., 2008; Shorvon, 2011; Trinka, 2009). Los estudios disponibles sugieren que el Valproato de sodio intravenoso es tan efectivo como la Fenitoina intravenosa en el tratamiento de estatus como medicamento de segunda línea, con una tasa de efectividad de cerca de 60%. Incluso en pacientes pediátricos se ha demostrado una tasa alta de éxito con el uso del Valproato de sodio intravenoso en la resolución del estatus epiléptico sin que se hayan evidenciado efectos adversos severos, pero la mayoría de estos datos se derivan de estudios de series de casos y experiencias aisladas con el uso de esta medicación (Alvarez, Januel, Burnand, & Rossetti, 2011; Kwan, 2010; Misra, Kalita, & Patel, 2006; Peters & Pohlmann-Eden, 2005; Trinka, 2007; Yu et al., 2003).

### **4.3. ¿CÓMO FUNCIONA LA INTERVENCIÓN?**

El Valproato de sodio intravenoso es un antiepiléptico de amplio espectro, útil en el manejo de crisis generalizadas y focales y no está contraindicado para ningún tipo de crisis. Tras más de tres décadas de su uso, aún no están completamente aclarados todos los mecanismos de acción de esta medicación. Entre los mecanismos descritos se encuentran la potenciación de la actividad Gabaérgica por aumento de la concentración de GABA, la disminución de la excitación neuronal mediante la modulación de las corrientes de sodio y calcio y la reducción de aminoácidos excitatorios como el Aspartato, pero se desconoce cuál de estos mecanismos es el predominante en la actividad antiepiléptica (Abend et al., 2010; Marik & Varon, 2004; McLauchlan & Robertson, 2012; Perucca, 2002; Shorvon, 2011; Trinka, 2009)

### **4.4. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE ESTA REVISIÓN?**

El estatus epiléptico es una condición clínica que amenaza la vida y requiere manejo y tratamiento efectivos y oportunos. Una de las limitantes para el manejo del estatus epiléptico en niños y para la generación de protocolos de tratamiento adecuados para esta población, es la falta de consenso en el uso de algunos medicamentos, que aunque han sido reportados como efectivos y seguros en el manejo de estatus de forma aislada, no cuentan con evidencia de suficiente calidad por la dificultad en la realización de estudios en este contexto, como sucede con el Valproato de sodio intravenoso. Se requiere evaluar la evidencia disponible para establecer la efectividad y seguridad de medicamentos como este.

## **5. OBJETIVO**

El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad del Valproato de sodio intravenoso en el tratamiento del estado epiléptico, entendida esta como el control de crisis en los siguientes 30 minutos tras la aplicación del medicamento y la no recurrencia de crisis en las siguientes horas tras el tratamiento, y establecer la tolerabilidad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso en el tratamiento de estado epiléptico determinando la incidencia de efectos adversos en pacientes pediátricos

## 6. MÉTODOS

### 6.1. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

#### 6.1.1 *Tipos de estudios*

Se incluyeron estudios clínicos controlados aleatorizados en los que se comparó el Valproato de sodio intravenoso con placebo o con otro tratamiento antiepiléptico en el manejo de estatus epiléptico en niños.

#### 6.1.2 *Tipos de participantes*

Se incluyeron estudios con pacientes menores de 18 años con criterios clínicos de estado epiléptico en cualquier estadio clínico.

#### 6.1.3. *Tipos de intervenciones*

Se incluyeron estudios con al menos dos brazos, en los que se administrara a uno de los grupos Valproato de sodio intravenoso y al otro grupo cualquier otra medicación anticonvulsivante o placebo.

#### 6.1.4 *Tipos de desenlaces*

El desenlace primario fue la efectividad de la intervención para el control del estatus epiléptico, entendida esta como el cese completo de la actividad convulsiva dentro de los siguientes 30 minutos tras el inicio de la medicación o si no hay evidencia electroencefalográfica de descargas anormales en caso de que la crisis motora cese pero la conciencia no se recupere en los siguientes 30 minutos o si no hay recurrencia de crisis en las siguientes horas. Este fue manejado como una variable dicotómica.

El desenlace secundario fue la presencia de efectos adversos, entendidos estos como todo efecto perjudicial y no deseado secundario al uso del medicamento, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos. Este se manejó como una variable dicotómica.

### 6.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron búsquedas de los ensayos relevantes en las siguientes fuentes:

Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library*, 2012, número 9), MEDLINE (hasta Septiembre de 2013) y EMBASE (hasta Septiembre de 2013). Adicionalmente se realizó una búsqueda en Google académico para localizar estudios publicados en fuentes no indexadas.

Se realizó la búsqueda con los términos “Valproic Acid”, “Status Epilepticus” y “Valproate”. Estos se usaron como términos MeSH y como términos simples de búsqueda. No se usaron términos referentes a los desenlaces para hacer más sensible la búsqueda y localizar el mayor número de estudios. No se aplicaron límites de fecha ni de idioma. En los buscadores se utilizó un filtro de tipo de publicación para encontrar ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados.

### **6.3. RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se examinaron los títulos y resúmenes de los informes identificados a través de las búsquedas electrónicas, para obtener una lista de posibles estudios relevantes. Dos autores evaluaron de forma independiente todos los estudios a ser incluidos. Los desacuerdos se resolvieron mediante una reunión de consenso.

Para la recolección de los datos y su posterior análisis se utilizó el formato que trae el software Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

#### ***6.3.1. Evaluación del riesgo de sesgo***

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en la revisión, se utilizaron los criterios descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins & Green, 2011), los cuales están incluidos en la tabla de riesgo de sesgo del software Review Manager 5.1 y que evalúan los sesgos de selección, de realización, de atrición y de reporte. Cada tipo de sesgo se valora en tres categorías: alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo y riesgo incierto.

#### ***6.3.2. Extracción de los datos***

Se ingresó toda la información relevante de los estudios incluidos en el formulario de características de los estudios incluidos del software Review Manager 5.1. Esta información incluye los detalles sobre el diseño de estudio, número de pacientes, características demográficas, estadio clínico del estatus. También incluye los datos referentes al método de aleatorización y asignación, detalles las intervenciones realizadas,

forma de uso de las intervenciones y desenlaces evaluados en cada estudio. Se extrapolaron los datos de los gráficos y tablas según fue necesario.

### ***6.3.3. Análisis de los datos***

Los datos fueron introducidos en Review Manager versión 5.1 por un revisor. Se analizó la heterogeneidad metodológica y clínica de los estudios incluidos.

Para cada ensayo se calculó el riesgo relativo (RR) para control del estatus epiléptico en el grupo de intervención (grupo con Valproato de sodio) en comparación con el grupo control y los intervalos de confianza del 95% correspondientes (IC del 95%). Se evaluó la heterogeneidad estadística en cada metanálisis calculando el  $T^2$ ,  $I^2$  y  $\text{Chi}^2$ . Se consideró heterogeneidad significativa si  $T^2$  fue mayor a cero y el  $I^2$  fue mayor a 30%, o si había un valor de  $p$  bajo (menos de 0,1) en la prueba de heterogeneidad del  $\text{Chi}^2$ .

Se realizaron análisis de sensibilidad para determinar el efecto de la calidad metodológica sobre los resultados. Se determinó el nivel de significancia de todas las pruebas establecidas con un valor de  $p$  de 0,05. No se realizó un análisis de sensibilidad para los abandonos porque no se reportaron abandonos en los estudios.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

#### ***7.1.1. Resultados de la búsqueda***

Se identificaron 712 estudios potenciales a partir de la estrategia de búsqueda inicial. De estos estudios, se identificaron 8 referencias potencialmente relevantes y se obtuvieron los textos completos para su evaluación (ver **FIGURA 1**). Se excluyeron 5 referencias (Agarwal et al., 2007; W. B. Chen et al., 2011; Chitsaz, Mehvari, Salari, Gholami, & Najafi, 2013; Gilad et al., 2008; Misra et al., 2006) por los motivos que se describen en la tabla **CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS (TABLA 2)**.

#### ***7.1.2 Estudios incluidos***

Se incluyeron 3 estudios ((Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007) que cumplieron con los criterios de inclusión para la comparación del uso de Valproato de sodio intravenoso con otras intervenciones para el manejo de estatus epiléptico en población pediátrica con un total de 134 pacientes (ver **TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**).



El estudio de Mehta incluyó niños con estatus refractario a Diazepam y Fenitoina (Mehta et al., 2007). Los otros dos estudios incluyeron pacientes con estatus sin respuesta a Diazepam (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012).

En su estudio, Mehta usó Valproato de sodio intravenoso en dosis de 30 mg/kg, con una dosis adicional de 10 mg/kg si no había control con la dosis inicial, seguido de una infusión de 5 mg/kg/hora por 6 horas. Esta intervención se comparó con Diazepam a dosis de 10 mcg/kg/min, aumentando la dosis cada 10 minutos hasta un máximo de 100 mcg/kg/min por 6 horas. Si había fallo en la intervención con Valproato de sodio intravenoso, se usaba Diazepam en infusión seguida de Tiopental. Si fallaba la intervención con Diazepam, se seguía al tratamiento con Tiopental (Mehta et al., 2007). Malamiri usó en el primer grupo de pacientes Valproato de sodio intravenoso a dosis de 20 mg/kg seguido de una infusión de 1 mg/kg/hora, y comparó esta intervención con el uso de Fenobarbital en dosis de 20 mg/kg con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día dividido en 2 dosis (Malamiri et al., 2012). Banzali comparó las mismas intervenciones usadas en el estudio de Malamiri a las mismas dosis, pero no se menciona la dosis de mantenimiento de los medicamentos (Banzali et al., 2011).

Mehta determinó la efectividad del tratamiento con el número de pacientes en quienes el estatus se controló en los primeros 30 minutos de tras la administración de la medicación, el tiempo requerido para el control de las crisis y el control de las crisis en las siguientes 6 horas de seguimiento (Mehta et al., 2007). En el estudio de Malamiri, este desenlace se determinó con el número de pacientes en quienes el estatus se controló en los siguientes 20 minutos tras el tratamiento sin recurrencia de crisis en la siguiente hora después de la infusión y con el control de las crisis en las siguientes 24 horas. Además, comparó en ambos grupos cuántos pacientes tenían control tanto en la primera hora como en las siguientes 24 horas para determinar la tasa global de éxito con cada intervención (Malamiri et al., 2012). En el estudio de Banzali, la efectividad se determinó con el número de pacientes en quienes se logró control del estatus en los siguientes 20 minutos tras concluida la infusión y con la no recurrencia de crisis en las siguientes 6 horas (Banzali et al., 2011).

Los efectos adversos se determinaron en todos los estudios. Los 3 estudios consideraron la proporción de pacientes que desarrollaron depresión respiratoria e hipotensión arterial con las intervenciones (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007). Malamiri reportó letargia y vómito como otros efectos adversos. Se encontró letargia en 3 de 30 pacientes en el grupo de Valproato y en 17 de 30 pacientes en el grupo de fenobarbital. Se encontró vómito en 3 pacientes del grupo de Valproato y 4 pacientes del grupo de Fenobarbital (Malamiri et al., 2012). Mehta reportó la necesidad de admisión a unidad de cuidado intensivo como otro efecto adverso, encontrando diferencia significativa entre los

grupos (95% en el grupo de Diazepam vs 55% en el grupo de Valproato de Sodio;  $p = 0,008$ ) (Mehta et al., 2007). Banzali reportó como otros efectos adversos el aumento de transaminasas, documentado en 3 pacientes (18%) en el grupo de Fenobarbital y 1 paciente (6%) en el grupo de Valproato de sodio (Banzali et al., 2011).

Solo el estudio de Mehta consideró dentro de sus desenlaces la sobrevida y el estado neurológico de los pacientes, sin encontrar diferencia estadística entre los grupos ( $p = 0,93$ ). Se encontró buen pronóstico neurológico en 27% (11/40) de todos los pacientes, 25% (5/20) en el grupo de Valproato de sodio y 30% (6/20) en el grupo de Diazepam. 21 pacientes en total tuvieron un pronóstico neurológico aceptable (52,5%), 11 en el grupo de Valproato de sodio y 10 en el grupo de Diazepam (55% vs 50%). Un pronóstico neurológico malo se encontró en 20% de todos los pacientes con igual proporción en ambos grupos. 7 pacientes fallecieron, 3 en el grupo de Diazepam y 4 en el grupo de Valproato de sodio, por razones directamente relacionadas con la etiología del estatus epiléptico (Mehta et al., 2007).

## **7.2. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados. El estudio de Banzali no aporta toda la información necesaria para establecer el riesgo de sesgo de realización. Por lo demás, los estudios aportaron información suficiente para la evaluación de los riesgos de sesgos.

### ***7.2.1. Aleatorización y asignación***

Dos de los estudios usaron para la generación de la secuencia de aleatorización una tabla de números aleatorios (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012). El estudio adicional usó el método de bloques para la aleatorización de los pacientes (Mehta et al., 2007).

En cuanto a la asignación, en el estudio de Malamiri se encubrió la asignación usando empaques de medicamentos iguales (Malamiri et al., 2012). En el estudio de Mehta se usaron sobres sellados (Mehta et al., 2007). En el estudio de Banzali no se especifica el modo de encubrimiento de la asignación (Banzali et al., 2011).

### ***7.2.2. Cegamiento***

En cuanto al cegamiento, en el estudio de Banzali solo se menciona que los pacientes estaban cegados a la intervención, pero no se especifica el cegamiento del evaluador (Banzali et al., 2011). En el estudio de Mehta no se especifica cómo se realizó el cegamiento de los participantes, el personal participante o los evaluadores (Mehta et al.,

2007). Solo el estudio de Malamiri reporto el cegamiento a la intervención de todo el personal participante y del evaluador de los desenlaces (Malamiri et al., 2012).

### ***7.2.3. Datos de resultado incompletos (atrición)***

Ninguno de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática reporto pérdidas durante la realización del estudio (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007).

### ***7.2.4. Reporte selectivo de los resultados***

Todos los estudios reportaron resultados en relación con todos los enlaces propuestos en los métodos (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007).

### ***7.2.5. Otras fuentes de sesgo***

No se identificaron fuentes adicionales de sesgo en ninguno de los estudios incluidos.

## **7.3. EFECTO DE LA INTERVENCIÓN**

### ***7.3.1. Desenlace primario***

#### **7.3.1.1. Control de crisis a los 30 minutos de iniciada la medicación**

Todos los estudios incluidos evaluaron este desenlace (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007) con un total de 67 pacientes en cada grupo.

No se encontró una diferencia significativa en cuanto a la efectividad de las medicaciones usadas en cuanto al control de crisis en los primeros 30 minutos (Riesgo Relativo 1.01; IC 95% 0,92-1.11) ( $Tau^2 = 0.00$ ;  $Chi^2 = 1.30$ ,  $[P = 0.52]$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (**FIGURA 2**). El único estudio que evaluó el tiempo total requerido para el control de las crisis, fue el estudio de Mehta, con un tiempo medio de control de crisis de 8,8+/- 7,4 minutos con el Valproato de sodio intravenoso, frente a 26,6 +/-26,7 minutos con el Diazepam ( $p < 0,001$ ).

#### **7.3.1.2. No recurrencia de las crisis**

En cuanto a la recurrencia de las crisis, todos los estudios expusieron resultados en torno a este desenlace, con un total de 60 pacientes en el grupo de tratamiento con Valproato de sodio intravenoso y 56 pacientes en el grupo de tratamiento con otros medicamentos. Mehta reportó este desenlace en las siguientes 6 horas tras iniciado el tratamiento (Mehta et al., 2007). En el estudio de Banzali, se reportó la recurrencia de crisis en 12 horas (Banzali et al., 2011). Malamiri reportó las tasas de recurrencia en 24 horas (Malamiri et al., 2012).

Se encontró una tendencia a favor del uso de Valproato de sodio intravenoso, sin significancia estadística (Riesgo Relativo 1.27; IC 95% 0.89-1.83). Sin embargo, existía heterogeneidad importante entre los estudio incluidos (Análisis de Heterogeneidad:  $Tau^2 = 0.04$ ;  $Chi^2 = 3.47$ , [P = 0.18];  $I^2 = 42\%$ ) (**FIGURA 3**). Al retirar el estudio causante de la heterogeneidad (Malamiri et al., 2012) y realizar de nuevo el meta análisis (Banzali et al., 2011; Mehta et al., 2007) (33 pacientes en total), se encontró una tendencia menor a favor del Valproato de sodio intravenoso sin diferencia estadísticamente significativa (Riesgo Relativo 1.09; IC 95% 0,79-1,51) (Análisis de Heterogeneidad:  $Tau^2 = 0.00$ ;  $Chi^2 = 0.56$ , [P 0.46];  $I^2 = 0\%$ ) (**FIGURA 4**).

### **7.3.2. Desenlaces secundarios**

#### **7.3.2.1. Presencia de efectos adversos**

Todos los estudios expusieron resultados sobre la presencia de efectos adversos durante el tratamiento (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007), con un total de 67 pacientes en cada grupo.

Se encontró una menor proporción de efectos adversos con el uso de Valproato de sodio intravenoso, con una diferencia estadísticamente significativa (Riesgo Relativo 0.28; IC 95% 0.12-0.67) (Análisis de Heterogeneidad:  $Tau^2 = 0.19$ ;  $Chi^2 = 2.71$ , [P = 0.26];  $I^2 = 26\%$ ) (**FIGURA 5**).

#### **7.3.2.2. Hipotensión arterial**

Dos estudios (Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007) reportaron tasas de hipotensión en los grupos de tratamiento.

Hubo una tendencia a menores tasas de hipotensión con el uso del Valproato de sodio intravenoso, aunque sin diferencia estadística (Riesgo Relativo 0.32; IC 95% 0.00-25.15). Se encontró una heterogeneidad importante entre los estudio incluidos (Análisis de Heterogeneidad:  $Tau^2 = 7,58$ ;  $Chi^2 = 4.31$ , [P = 0.04];  $I^2 = 77\%$ ), no susceptible de ajuste (**FIGURA 6**).

#### **7.3.2.3. Depresión respiratoria**

Todos los estudios expusieron resultados sobre la presencia de depresión respiratoria durante el tratamiento (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007).

Se encontró una menor proporción de depresión respiratoria con el uso del Valproato de sodio intravenoso sin diferencia estadísticamente significativa (Riesgo Relativo 0.22; IC 95% 0.05-1.03) (Análisis de Heterogeneidad:  $Tau^2 = 0.01$ ;  $Chi^2 = 2.01$ , [P = 0.37];  $I^2 = 1\%$ ) (**FIGURA 7**).

## 8. DISCUSIÓN

### 8.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

Los resultados de esta revisión muestran que, en el manejo de estatus epiléptico, el Valproato de sodio intravenoso es tan efectivo como el Fenobarbital como medicamento de segunda línea (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012) y tan efectivo como el Diazepam como medicamento de tercera línea (Mehta et al., 2007), asociándose su uso a tasas menores de efectos adversos.

### 8.2. EXHAUSTIVIDAD Y APLICABILIDAD DE LA EVIDENCIA

Se identificaron y revisaron todos los estudios controlados aleatorizados que comparan la efectividad y seguridad Valproato de sodio intravenoso frente a otras medicaciones o intervenciones para el manejo de estatus epiléptico en población pediátrica en las fechas de búsqueda establecida, los cuales permitieron cumplir con el objetivo de esta revisión y contestar la pregunta de investigación. Aun cuando el número de estudios que cumplían los criterios de inclusión era bajo, reunía toda la evidencia disponible en torno al tema.

Las poblaciones incluidas en los estudios fueron homogéneas en términos demográficos, incluyendo niños entre 5 meses y 16 años con estatus epiléptico, lo que permite aplicar las conclusiones de esta revisión a la población pediátrica. Del mismo modo, los estudios evaluaron todos los desenlaces y, excepto por el tiempo considerado para la evaluación de recurrencia de crisis, la forma de evaluación de dichos resultados no vario significativamente entre los estudios.

Ahora bien, las dosis de medicamentos usadas se encuentran dentro de las dosis terapéuticas descritas en la literatura (Abend et al., 2010; McLauchlan & Robertson, 2012; Shorvon, 2011). Sin embargo, en dos de los estudios se usó Valproato de sodio intravenoso en infusión (Malamiri et al., 2012; Mehta et al., 2007), modo de uso que no es frecuente en nuestro servicio de urgencias. Por otra parte, La comparación de efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso se hace frente a medicamentos como Fenobarbital y Diazepam, que no son de uso rutinario en nuestros pacientes en el manejo de estatus. Estas dos condiciones podrían limitar la extrapolación de resultados a nuestra práctica diaria.

### **8.3. CALIDAD DE LA EVIDENCIA**

Esta revisión incluyó 3 estudios controlados aleatorizados con 134 pacientes pediátricos comparando el uso de Valproato de sodio intravenoso con otras intervenciones farmacológicas en estatus epiléptico.

De los 3 estudios incluidos, dos tienen un alto riesgo de sesgo de detección por no cegamiento del evaluador del desenlace (Banzali et al., 2011; Mehta et al., 2007). El estudio de Banzali además tiene un riesgo alto de selección por no encubrimiento de la asignación (Banzali et al., 2011), y el estudio de Mehta, tiene alto riesgo de sesgo de realización por no cegamiento de los participantes y el personal implicado en la realización del estudio (Mehta et al., 2007).

### **8.4. SESGOS POTENCIALES EN EL PROCESO DE REVISIÓN**

En la presente revisión se utilizó una estrategia exhaustiva de búsqueda y la selección de los estudios se basó en la propuesta por la última versión del manual Cochrane (Higgins & Green, 2011), que incluyó la búsqueda en bases de datos y en publicaciones no indexadas (literatura gris). Esto hace improbable que algún estudio relevante de alta calidad sobre el uso de Valproato de sodio intravenoso en estatus epiléptico en niños haya quedado excluido.

Es importante considerar, sin embargo, que en dos de los estudios se incluyeron niños con estatus refractario a benzodiazepinas, es decir evaluando la efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso como segunda línea de tratamiento (Banzali et al., 2011; Malamiri et al., 2012), mientras que, el tercer estudio, incluyó pacientes pediátricos con estatus epiléptico refractario al uso de benzodiazepinas y Fenitoina, es decir, evaluando la efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso como medicamento de tercera línea (Mehta et al., 2007), sin embargo el análisis se realiza de forma global, sin considerar el momento de inclusión del medicamento, lo cual puede convertirse en una causa de sesgo. Una segunda fuente de sesgo posible es que, si bien las dosis de Valproato de sodio intravenoso no difieren significativamente entre los estudios y se encuentran dentro de las recomendadas por la literatura (Abend et al., 2010; McLauchlan & Robertson, 2012; Shorvon, 2011), las formas de administración de la medicación difieren en los tres estudios, sin embargo no se analizó de forma independiente, por el número tan reducido de estudios, el efecto de cada protocolo de administración.

## **8.5. ACUERDOS Y DESACUERDOS CON OTROS ESTUDIOS Y REVISIONES.**

Hasta la fecha no ha sido publicado ningún protocolo ni ninguna revisión que evalúe la efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso en población pediátrica. Se han publicado dos revisiones sistemáticas en torno al uso de Valproato de sodio intravenoso para estatus epiléptico incluyendo pacientes de todas las edades. La revisión sistemática de Liu et al (Liu, Wu, Chen, Ma, & Su, 2012) concluyó, con base en el análisis de la evidencia de 5 estudios incluidos, que no hay diferencia significativa en el control de estatus epiléptico cuando se compra el Valproato de sodio intravenoso con Fenitoina, Diazepam o Levetiracetam. Brigo et al, en su revisión sistemática, que incluyó 4 de los estudios analizados por Liu et al y un estudio adicional de publicación posterior a la publicación de la primera revisión, concluyó además que el Valproato de sodio intravenoso tiene mejor tolerabilidad que Fenitoina en el tratamiento de estatus epiléptico generalizado sin diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad (Brigo, Storti, Del Felice, Fiaschi, & Bongiovanni, 2012).

Los estudios clínicos controlados incluidos en estas revisiones incluyen predominantemente adultos. Solo dos de ellos incluyen pacientes pediátricos, sin embargo, la no discriminación de la información de este grupo etario impide la evaluación de los resultados en esta población de forma aislada. Misra et al, mostraron en un estudio aleatorizado en el que comparaban Valproato de sodio intravenoso y Fenitoina vía intravenosa usados en el manejo de estatus, que el Valproato de sodio intravenoso fue más efectivo tanto como medicamento de primera línea (66% vs 42%) como de segunda línea (79% vs 25%); sin embargo tiene algunas limitaciones metodológicas que limitan su extrapolación a la práctica clínica habitual (Misra et al., 2006). Otro estudio aleatorizado que comparaba Valproato de sodio intravenoso y Fenitoina como tratamiento de segunda línea en el manejo de estatus, realizado por Agarwal y colaboradores, mostro que aunque no había diferencia significativa en la efectividad de los dos medicamentos para el control del estatus (88% vs 84%), se evidencio una tendencia hacia una menor proporción de efectos adversos en el grupo asignado al uso de Valproato de sodio intravenoso sin diferencia significativa en este aspecto (Agarwal et al., 2007).

En general, los datos que apoyan el uso de Valproato de sodio intravenoso en el manejo de estatus epiléptico se derivan de estudios con diferentes diseños realizados en adultos, con resultados coincidentes en las diferentes investigaciones: El Valproato de sodio intravenoso es tan efectivo como otros tratamientos en estatus epiléptico, en general con tasas menores de efectos adversos y un perfil de seguridad adecuado (Alvarez et al., 2011; L. Chen et al.,

2010; W. B. Chen et al., 2011; Gilad et al., 2008; Peters & Pohlmann-Eden, 2005; Trinka, 2007). Recientemente Yasiry y Shorvon realizaron un meta análisis de los estudios disponibles, tanto prospectivos como retrospectivos, para evaluar la efectividad relativa de cinco medicamentos antiepilépticos en el tratamiento del estatus epiléptico refractario a benzodiazepinas. Con base en el análisis de 8 estudios que incluían 251 pacientes con estatus epiléptico sin respuesta a benzodiazepinas, se encontró una efectividad del Valproato de sodio intravenoso de 75,7% (IC95% 63,7% - 84,8%) para control de crisis, siendo superior al Levetiracetam, Fenobarbital y Fenitoina, que tenían efectividades de 68.5%, 73.6% y 50,2%, respectivamente (Yasiry & Shorvon, 2013).

No existen muchos estudios en cuanto al uso de Valproato de sodio intravenoso en el manejo de estatus en población pediátrica, especialmente dadas las complicaciones éticas que implica la realización de estudios clínicos controlados en esta condición. Sin embargo, existen descripciones en la literatura que dan indicios de la utilidad del Valproato de sodio intravenoso en estatus epiléptico en este grupo de edad. Un estudio retrospectivo realizado por Yu et al, que incluyó información de 40 pacientes pediátricos con estatus epiléptico o crisis epilépticas repetitivas manejados con Valproato de sodio intravenoso, reportó control de crisis en los primeros 20 minutos en 95,5%, sin efectos adversos reportados en esta población (Yu et al., 2003). En el estudio de Rai et al, se aleatorizaron 100 pacientes pediátricos con un segundo episodio de crisis focal o generalizada que requirieran tratamiento intravenoso para recibir Fenitoina o Valproato de sodio intravenoso, bien como primera o segunda línea de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en la efectividad en el control del estatus (97% de efectividad en el grupo con Fenitoina vs 93% de efectividad en el grupo con Valproato de sodio intravenoso,  $p=0,345$ ) o en la presentación de efectos secundarios, aunque si hubo diferencia significativa en el tiempo de recuperación de la conciencia en los dos grupos de pacientes (media de 135 minutos en el grupo con Fenitoina vs 52,33 minutos en el grupo con Valproato de sodio intravenoso,  $p=0,01$ ). En este estudio, sin embargo, no se discriminan los datos correspondientes a pacientes con criterios de estatus epiléptico y los resultados incluyen crisis de cualquier duración (Rai, Aggarwal, Mittal, & Sharma, 2011). En Taiwan, Chang et al reportaron su experiencia en el uso de Valproato de sodio intravenoso en 137 niños, concluyendo que esta medicación es efectiva y segura en el control de crisis, sin reportes de efectos adversos de importancia y tasas de control de crisis de 71% (Chang et al., 2010).

Actualmente se encuentra en proceso de realización un estudio clínico de comparación de efectividad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, para comparar la eficacia y tolerabilidad de Fosfenitoina, Valproato de sodio y Levetiracetam, en tres grupos de edad (2 a 18 años, 19 a 65 años y mayores de 65 años), en el manejo de estatus epiléptico refractario a benzodiazepinas (Bleck et al., 2013), mejorando la evidencia disponible en



torno al manejo farmacológico del estatus epiléptico, y específicamente, en torno al papel del Valproato de sodio intravenoso en esta condición.

## **9. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

### **9.1. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA**

La evidencia actual y los resultados de esta revisión permiten afirmar que el Valproato de sodio intravenoso es tan efectivo como el Fenobarbital y el Diazepam en el tratamiento de segunda y tercera línea del estatus epiléptico en la población pediátrica, respectivamente, sin diferencia estadística en términos de efectividad. Sin embargo, el uso de Valproato de sodio intravenoso se asocia con un mejor perfil de seguridad dado por una tasa menor de efectos adversos en comparación con las otras medicaciones. Estas afirmaciones son aplicables a niños mayores de 2 años en el caso de estatus epiléptico refractario a benzodiazepinas, y a niños mayores de 5 meses hasta los 12 años en caso del estatus epiléptico refractario a benzodiazepinas y Fenitoina, respectivamente.

### **9.2. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

Son pocos los estudios controlados que evalúen, en general, la efectividad y seguridad de medicaciones usadas en condiciones agudas y urgentes como es el caso del estatus epiléptico, dadas las implicaciones éticas de este tipo de estudios. Este hecho se ve reflejado en los resultados de la presente revisión, con un número bajo de estudios disponibles que permitan establecer resultados definitivos en torno a la efectividad y seguridad del Valproato de sodio intravenoso para el manejo del estatus epiléptico en niños.

Este es entonces un campo de investigación importante aún no explotado, susceptible de ser fuente de nuevos conocimientos en cuanto al manejo del estatus epiléptico y que permita la generación de protocolos más seguros y efectivos para la población pediátrica.

## REFERENCIAS

- Abend, N. S., Gutierrez-Colina, A. M., & Dlugos, D. J. (2010). Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Seminars in pediatric neurology*, *17*(3), 169–75.
- Agarwal, P., Kumar, N., Chandra, R., Gupta, G., Antony, A. R., & Garg, N. (2007). Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, *16*(6), 527–32.
- Alvarez, V., Januel, J.-M., Burnand, B., & Rossetti, A. O. (2011). Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*, *52*(7), 1292–6.
- Banzali, L., Obligar, P., Panlilio, J., & Pasco, P. (2011). The efficacy of intravenous valproate compared to intravenous phenobarbital in controlling seizures among pediatric patients with benzodiazepine refractory status epilepticus: a randomized controlled trial. *Unpublished*.
- Bleck, T., Cock, H., Chamberlain, J., Cloyd, J., Connor, J., Elm, J., Fountain, N., et al. (2013). The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia*, *54* Suppl 6, 89–92.
- Brigo, F., Storti, M., Del Felice, A., Fiaschi, A., & Bongiovanni, L. G. (2012). IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, *19*(9), 1180–91.
- Campistol, J., Fernández, A., & Ortega, J. (1999). Status epilepticus in children. Experience with intravenous valproate. Update of treatment guidelines. *Revista de neurologia*, *29*(4), 359–65.
- Chang, Y.-C., Lin, J.-J., Wang, H.-S., Chou, M.-L., Hung, P.-C., & Hsieh, M.-Y. (2010). Intravenous valproate for seizures in 137 Taiwanese children - valproate naive and non-naive. *Acta neurologica Taiwanica*, *19*(2), 100–6.
- Chen, J. W. Y., Naylor, D. E., & Wasterlain, C. G. (2007). Advances in the pathophysiology of status epilepticus. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, *186*(9), 7–15.
- Chen, L., Feng, P., Zhou, B., Li, J., Wang, J., Liu, L., & Zhou, D. (2010). Intravenous sodium valproate for diazepam refractory convulsive status epilepticus, *15*(Supplement 1), 56–57.
- Chen, W. B., Gao, R., Su, Y. Y., Zhao, J. W., Zhang, Y. Z., Wang, L., Ren, Y., et al. (2011). Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, *18*(12), 1391–6.

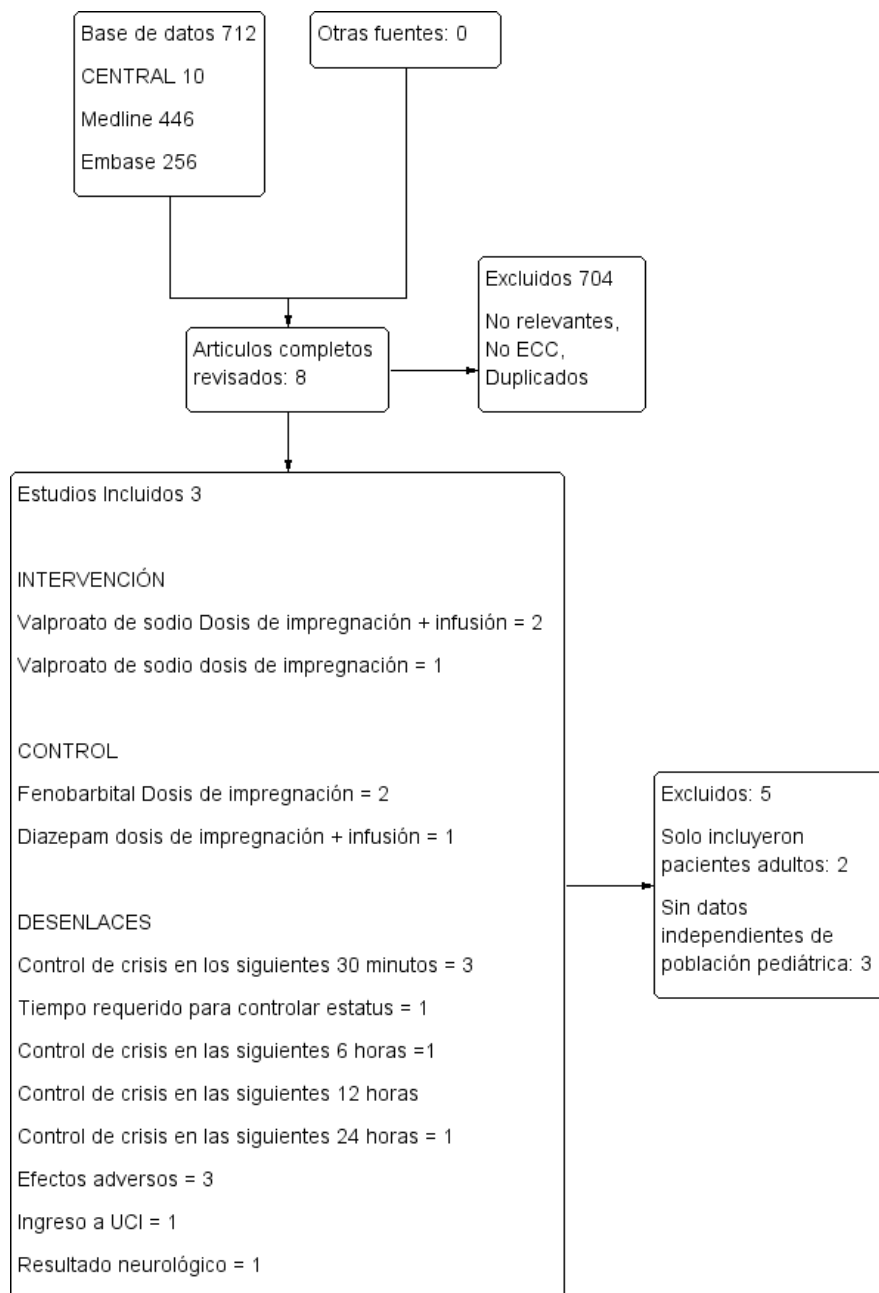
- Chin, R F M, Verhulst, L., Neville, B. G. R., Peters, M. J., & Scott, R. C. (2004). Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(11), 1584–8.
- Chin, R., Neville, B., & Scott, R. (2004). A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *European Journal of neurology*, 11(12), 800–810.
- Chin, Richard F M, Neville, B. G. R., Peckham, C., Bedford, H., Wade, A., & Scott, R. C. (2006). Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*, 368(9531), 222–9.
- Chitsaz, A., Mehvari, J., Salari, M., Gholami, F., & Najafi, M.-R. (2013). A comparative assessment the efficacy of intravenous infusion of sodium valproate and phenytoin in the treatment of status epilepticus. *International journal of preventive medicine*, 4(Suppl 2), S216–21.
- DeLorenzo, R. J., Garnett, L. K., Towne, a R., Waterhouse, E. J., Boggs, J. G., Morton, L., Choudhry, M. a, et al. (1999). Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*, 40(2), 164–9.
- DeLorenzo, R. J., Hauser, W. a, Towne, a R., Boggs, J. G., Pellock, J. M., Penberthy, L., Garnett, L., et al. (1996). A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*, 46(4), 1029–35.
- Epilepsy Foundation of America. (1993). Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America’s Working Group on Status Epilepticus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 270(7), 854–9.
- Gilad, R., Izkovitz, N., Dabby, R., Rapoport, A., Sadeh, M., Weller, B., & Lampl, Y. (2008). Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta neurologica Scandinavica*, 118(5), 296–300.
- Higgins, J., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Retrieved from <http://handbook.cochrane.org/>
- Hunter, G., & Young, G. B. (2012). Status epilepticus: a review, with emphasis on refractory cases. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 39(2), 157–69.
- Kwan, S.-Y. (2010). The role of intravenous valproate in convulsive status epilepticus in the future. *Acta neurologica Taiwanica*, 19(2), 78–81.
- Liu, X., Wu, Y., Chen, Z., Ma, M., & Su, L. (2012). A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *The International journal of neuroscience*, 122(6), 277–83.
- Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It’s time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 40(1), 120–2.

- Malamiri, R. A., Ghaempanah, M., Khosroshahi, N., Nikkhah, A., Bavarian, B., & Ashrafi, M. R. (2012). Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, *16*(5), 536–41.
- Marik, P. E., & Varon, J. (2004). The management of status epilepticus. *Chest*, *126*(2), 582–91.
- McLauchlan, D. J., & Robertson, N. P. (2012). Management of status epilepticus. *Journal of neurology*, 469–476.
- Mehta, V., Singhi, P., & Singhi, S. (2007). Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *Journal of child neurology*, *22*(10), 1191–7.
- Misra, U. K., Kalita, J., & Patel, R. (2006). Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*, *67*(2), 340–2.
- Olsen, K. B., Taubøll, E., & Gjerstad, L. (2007). Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, *187*, 51–4.
- Ostrowsky, K., & Arzimanoglou, A. (2010). Outcome and prognosis of status epilepticus in children. *Seminars in pediatric neurology*, *17*(3), 195–200.
- Owens, J. (2010). Medical management of refractory status epilepticus. *Seminars in pediatric neurology*, *17*(3), 176–81. doi:10.1016/j.spen.2010.06.006
- Perucca, E. (2002). Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs*, *16*(10), 695–714. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12269862>
- Peters, C. N. a, & Pohlmann-Eden, B. (2005). Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus - experience in 102 adult patients. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, *14*(3), 164–9.
- Rai, A., Aggarwal, A., Mittal, H., & Sharma, S. (2011). Pediatric Neurology Comparative Efficacy and Safety of Intravenous Valproate and Phenytoin in Children. *Pediatric Neurology*, *45*(5), 300–304.
- Raspall-Chaure, M., Chin, R. F. M., Neville, B. G., Bedford, H., & Scott, R. C. (2007). The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*, *48*(9), 1652–63.
- Raspall-Chaure, M., Chin, R. F. M., Neville, B. G., & Scott, R. C. (2006). Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet neurology*, *5*(9), 769–79.

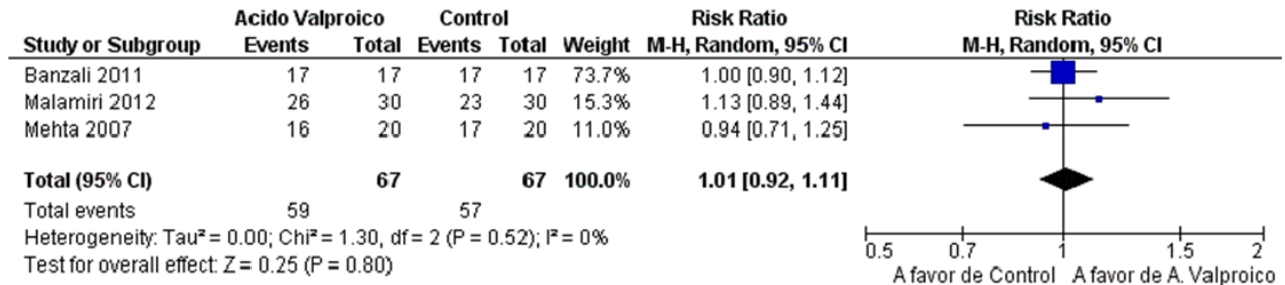
- Rosenow, F., Hamer, H. M., & Knake, S. (2007). The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, *48*(s8), 82–84.
- Shorvon, S. (2011). The treatment of status epilepticus. *Current opinion in neurology*, *24*(2), 165–70.
- Shorvon, S., Baulac, M., Cross, H., Trinka, E., & Walker, M. (2008). The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*, *49*(7), 1277–85.
- Talati, R., White, C. M., & Coleman, C. I. (2009). Status epilepticus: a review of current pharmacologic treatments. *Connecticut medicine*, *73*(9), 525–8.
- Treiman, D. M., Meyers, P. D., Walton, N. Y., Collins, J. F., Colling, C., Rowan, A. J., Handforth, A., et al. (1998). A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *The New England journal of medicine*, *339*(12), 792–8.
- Trinka, E. (2007). The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia*, *48*(s8), 49–51.
- Trinka, E. (2009). What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia*, *50 Suppl 1*, 40–3.
- Vignatelli, L., Tonon, C., & D'Alessandro, R. (2003). Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, *44*(7), 964–8.
- Walker, M. C., & Shorvon, S. D. (2009). Emergency Treatment of Seizures and Status Epilepticus. In S. D. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel (Eds.), *The treatment of epilepsy* (3rd ed., pp. 230–247). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Wu, Y. W., Shek, D. W., Garcia, P. a, Zhao, S., & Johnston, S. C. (2002). Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*, *58*(7), 1070–6.
- Yasiry, Z., & Shorvon, S. D. (2013). The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure, In press*.
- Yu, K.-T., Mills, S., Thompson, N., & Cunanan, C. (2003). Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia*, *44*(5), 724–6.

## FIGURAS

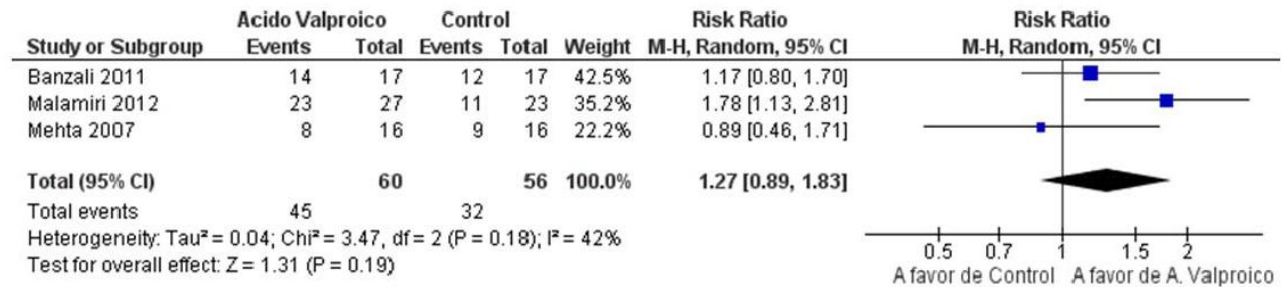
### FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE LA BÚSQUEDA



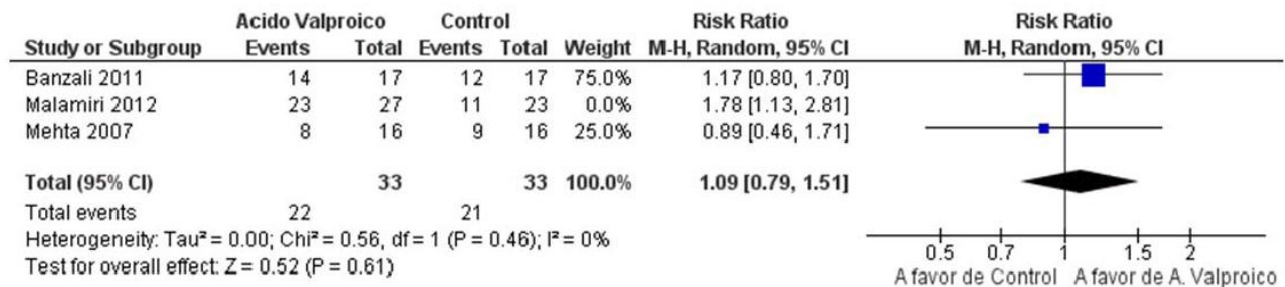
**FIGURA 2. CONTROL DE CRISIS A LOS 30 MINUTOS**



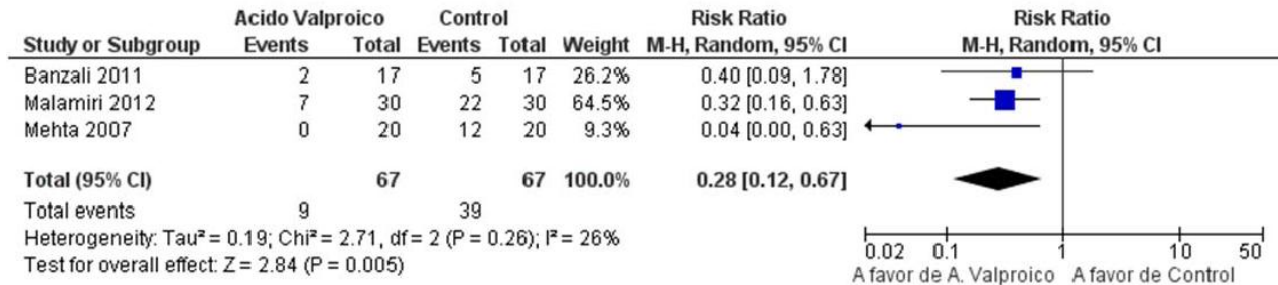
**FIGURA 3. NO RECURRENCIA DE LAS CRISIS (todos los estudios incluidos)**



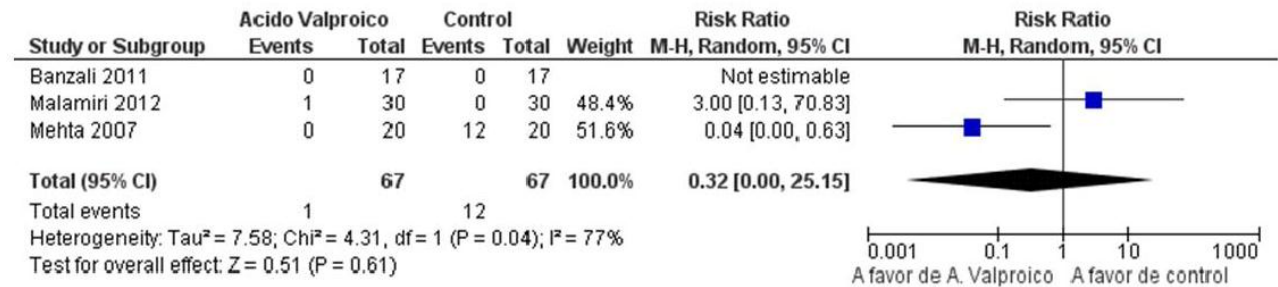
**FIGURA 4. NO RECURRENCIA DE LAS CRISIS (excluido estudio causante de heterogeneidad)**



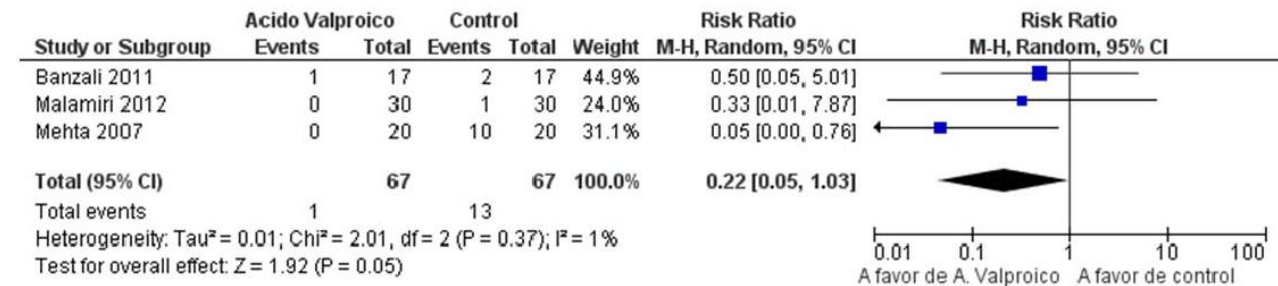
**FIGURA 5. PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS**



**FIGURA 6. HIPOTENSIÓN**



**FIGURA 7. DEPRESIÓN RESPIRATORIA**





**FIGURA 8. VALORACIÓN DE LOS AUTORES DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Banzali 2011	+	-	?	-	+	+	+
Malamiri 2012	+	+	+	+	+	+	+
Mehta 2007	+	+	-	-	+	+	+

## TABLAS

### TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

*Mehta 2007*

<b>Métodos</b>	Estudio clínico controlado Aleatorización por bloques en sobres sellados. Sin cegamiento	
<b>Participantes</b>	40 Niños entre 5 meses y 12 años con estatus epiléptico (> 30 minutos, 2 o más crisis) refractario a DZP + PHT Excluidos enfermedad metabólica y menores de 3 meses	
<b>Intervenciones</b>	Grupo 1 N=20 Valproato de sodio 30 mg/Kg + 10 mg/Kg a los 10 min si no había control. Infusión 5 mg/Kg/hora por 6 horas, destete progresivo. Mantenimiento 30 mg/Kg día. Si fallo = Diazepam infusión y luego Tiopental Grupo 2 N=20 Diazepam 10 mcg/Kg/min aumento cada 10 min máximo 100 mcg/Kg/min por 6 horas, destete progresivo. Mantenimiento 30 mg/Kg día. Si fallo = Tiopental	
<b>Resultados</b>	<p><b>Pacientes en quienes el estatus se controló en los primeros 30 minutos de administración de la medicación</b> VPA 16/20 (80%) vs DZP 17/20 (85%)</p> <p><b>Tiempo requerido para controlar estatus</b> VPA 8,8+/- 7,4 min vs DZP 26,6 +/-26,7 min (p&lt;0,001)</p> <p><b>Control de crisis en las siguientes 6 horas. Crisis durante la evolución</b> VPA 8/16 (50%) vs DZP 8/17 (40%)</p> <p><b>Hipotensión que requirió Vasopresores</b> VPA 0/20 vs DZP 12/20 (40%)</p> <p><b>Depresión respiratoria que requirió IOT</b> VPA 0/20 vs DZP 10/20 (60%)</p> <p><b>Ingreso a UCI</b> VPA 11/20 (55%) vs DZP 19/20 (95%)</p> <p><b>Resultado neurológico</b> Bueno VPA 5/20 (25%) vs DZP 6/20 (30%); Regular VPA 11/20 (55%) vs DZP 10/20 (50%); Malo VPA 4/20 (20%) vs DZP 4/20 (20%)</p>	
<b>Notas</b>	Grupos comparables Causa más frecuente neuroinfección 20% dx previo de epilepsia	
<b>Riesgo de sesgo</b>		
<b>Sesgo</b>	<b>Evaluación de los autores</b>	<b>Soporte de la evaluación</b>
Generación de la secuencia de aleatorización (Sesgo de Selección)	Bajo Riesgo	Aleatorizados usando método de bloques
Encubrimiento de la Asignación (Sesgo de Selección)	Incierto	Se usaron sobres sellados, los cuales se abrieron luego de que el paciente fue incluido
Cegamiento de los participantes y el personal (Sesgo de Realización)	Alto Riesgo	No se especifica en el texto
Cegamiento del evaluador del desenlace	Alto Riesgo	No se especifica en el texto

(Sesgo de Detección)		
Datos de desenlaces incompletos (sesgo de atrición )	Bajo Riesgo	No se reportaron perdidas
Reporte de Resultados Selectivo (Sesgo de Reporte)	Bajo Riesgo	Se reportan todos los desenlaces planteados en los métodos

## ***Banzali 2011***

<b>Métodos</b>	Estudio clínico controlado, aleatorización mediante tabla de números aleatorios. Pacientes cegados a la intervención pero no los tratantes.
<b>Participantes</b>	34 Niños de 2 a 18 años con estatus epiléptico (> 5 minutos, 2 crisis sin recuperación de conciencia) sin respuesta a DZP Se excluyeron gestantes, enfermedad hepática, encefalopatía metabólica, pacientes inestables hemodinámicamente, estatus epiléptico mioclónico, historia de sangrado, trombocitopenia, requerimiento de intervención quirúrgica inmediata, contraindicación de tratamiento
<b>Intervenciones</b>	Grupo 1 N=17 Valproato 20 mg/Kg Max 6 mg/Kg/min Grupo 2 N=17 Fenobarbital 20 mg/Kg Max 1 mg/Kg/min
<b>Resultados</b>	<b>Control de crisis en los siguientes 30 minutos tras concluida la infusión</b> Todos los pacientes en ambos grupos <b>No recurrencia de crisis en 12 horas</b> VPA 14/17 (82%) vs PB 12/17 (70%) <b>Eventos adversos</b> Aumento transaminasas VPA 1/17 (6%) vs PB 3/17 (18%) Depresión respiratoria VPA 1/17 (6%) vs PB 2/17 (12%) hipotensión ninguno
<b>Notas</b>	Grupo 1 vs grupo 2 = mayor edad 8,06+/-5,41 años vs 5,53+/-3,79 años Causa más frecuente neuroinfección Poca claridad en la medición de los desenlaces

### **Riesgo de sesgo**

<b>Sesgo</b>	<b>Evaluación de los autores</b>	<b>Soporte de la evaluación</b>
Generación de la secuencia de aleatorización (Sesgo de Selección)	Bajo Riesgo	Se generó secuencia con tabla de números aleatorios
Encubrimiento de la Asignación (Sesgo de Selección)	Alto Riesgo	No se especifica en el texto
Cegamiento de los participantes y el personal (Sesgo de Realización)	Incierto	Solo especifica que los pacientes eran cegados
Cegamiento del evaluador del desenlace (Sesgo de Detección)	Alto Riesgo	No se especifica en el texto
Datos de desenlaces incompletos (sesgo de atrición )	Bajo Riesgo	No se reportan perdidas de pacientes
Reporte de Resultados Selectivo (Sesgo de Reporte)	Bajo Riesgo	Se reportan todos los desenlaces evaluados

## Malamiri 2012

<b>Métodos</b>	Estudio clínico controlado, aleatorización con tabla de números aleatorios, Intervención ciega por re empaque de la medicación	
<b>Participantes</b>	60 niños mayores de 2 años con estatus epiléptico (>5 min) sin respuesta a DZP Excluidos historia de reacción adversa a VPA, historia de sangrados, trombocitopenia, Enf hepática, hipotensión, síncope, alteraciones ritmo cardiaco, uso a dosis alta de Lamotrigina	
<b>Intervenciones</b>	Grupo 1 N=30 Valproato de sodio 20 mg/Kg infusión Max 5 – 6 mg/Kg/min. Mantenimiento 1 mg/Kg/hora. Grupo 2 N=30 Fenobarbital 20 mg/Kg infusión Max 100 mg/min. Mantenimiento 5 mg/kg/día en 2 dosis	
<b>Resultados</b>	<p><b>Control de crisis en los siguientes 20 minutos tras tratamiento, sin nuevas crisis en la siguiente hora</b> VPA 27/30 (90%) vs PB 23/30 (77%)</p> <p><b>Control de crisis en las siguientes 24 horas en los controlados en la primera hora</b> VPA 23/27 (85%) PB 11/23 (48%) p&lt;0,001</p> <p><b>Tasa global de éxito (1 + 2)</b> VPA 23 (77%) vs PB 11 (37%) p&lt;0,001</p> <p><b>Efectos adversos</b> VPA 7/30 (24%) vs PB 22/30 (74%) p&lt;0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Letargia VPA 3/30 vs PB 17/30</li> <li>-Vomito VPA 3/30 vs PB 4/30</li> <li>-Hipotensión VPA 1/30 vs PB 0/30</li> <li>-Depresión respiratoria VPA 0/30 vs PB 1/30</li> </ul>	
<b>Notas</b>	Grupos comparables Ningún evento adverso fue grave	
<b>Riesgo de sesgo</b>		
<b>Sesgo</b>	<b>Evaluación de los autores</b>	<b>Soporte de la evaluación</b>
Generación de la secuencia de aleatorización (Sesgo de Selección)	Bajo Riesgo	Secuencia con tabla de números aleatorios
Encubrimiento de la Asignación (Sesgo de Selección)	Bajo Riesgo	Medicamentos empacados iguales
Cegamiento de los participantes y el personal (Sesgo de Realización)	Bajo Riesgo	Todo el personal fue ciego a la intervención
Cegamiento del evaluador del desenlace (Sesgo de Detección)	Bajo Riesgo	El médico que evaluó los desenlaces está ciego a la intervención
Datos de desenlaces incompletos (sesgo de atrición )	Bajo Riesgo	No se reportaron perdidas
Reporte de Resultados Selectivo (Sesgo de Reporte)	Bajo Riesgo	Se reportaron todos los desenlaces evaluados

## TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

### *Agarwal 2007*

<b>Razón de la Exclusión</b>	Estudio realizado en adultos y niños. No se pudo acceder a los datos independientes de la población pediátrica incluida.
------------------------------	--

### *Gilad 2008*

<b>Razón de la Exclusión</b>	Estudio realizado exclusivamente en población adulta.
------------------------------	---

### *Misra 2008*

<b>Razón de la Exclusión</b>	Estudio realizado en adultos y niños. No se pudo acceder a los datos independientes de la población pediátrica incluida.
------------------------------	--

### *Chen 2011*

<b>Razón de la Exclusión</b>	Estudio realizado exclusivamente en población adulta
------------------------------	--

### *Chitsaz 2013*

<b>Razón de la Exclusión</b>	Estudio realizado en adultos y niños. Población mínima de niños y solo por encima de los 14 años. No se pudo acceder a los datos independientes de la población pediátrica incluida.
------------------------------	--

**TABLA 3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS*****Desenlaces Primarios.***

<b>Desenlace</b>	<b>Estudios</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Método estadístico</b>	<b>Efecto Estimado</b>
Control de crisis a los 30 minutos	3	134	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.01 [0.92, 1.11]
No recurrencia de la Crisis (Todos los estudios)	3	116	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.27 [0.89, 1.83]
No recurrencia de la Crisis (excluido estudio causante de heterogeneidad)	2	66	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.09 [0.79, 1.51]

***Desenlaces secundarios***

<b>Desenlace</b>	<b>Estudios</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Método estadístico</b>	<b>Efecto Estimado</b>
Presencia de Eventos Adversos	3	134	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.28 [0.12, 0.67]
Hipotensión	3	134	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.32 [0.00, 25.15]
Depresión respiratoria	3	134	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.22 [0.05, 1.03]