

Contribución Original

Ernesto Portuondo Barbarrosa¹

¹Servicio de neuropediatría. Hospital pediátrico universitario de Centro Habana, Habana, Cuba

Semiología y evolución de las crisis febriles en el Hospital Pediátrico Universitario de Centro Habana

Semiology and evolution of febrile crisis at the Hospital Pediatrico Universitario Centro Habana.

Resumen

Objetivo: Describir la semiología, factores y criterios de riesgo de recurrencia y desarrollo de epilepsia y la evolución clínica de un grupo de pacientes con crisis febriles.

Método: Se realizó estudio observacional, prospectivo y descriptivo de las características clínicas de las crisis febriles en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2013. Se obtuvo de las historias clínicas y/o en consulta de neuropediatría: antecedentes personales y familiares relevantes, semiología de la crisis, factores y criterios de riesgo; que permitieron clasificarlas en simples y complejas; observando la evolución de los niños con crisis febriles recurrentes y complejas y uso de tratamiento preventivo.

Resultados: De 313 pacientes (185 masculinos/ 128 femeninos), 68 (21.7%) tuvieron su primer crisis febril antes del primer año y 245 (78.3%) después. El 85.9% fue simple (17.5% recurrentes) y 14.1%, compleja ($p=0.000$). El antecedente familiar de crisis febril (31.6%) y la primer crisis antes del primer año (21.7%). Los criterios de riesgo a desarrollar epilepsia estuvieron por debajo de 16% y el antecedentes familiar de epilepsia en 15.6%. Diecinueve pacientes evolucionaron a síndromes epilépticos afines y 5 al síndrome Dravet. El tratamiento preventivo se utilizó en 45 pacientes (10 intermitente y 35 continuo) con diazepam oral y ácido valproico o fenobarbital. En los pacientes con crisis febriles simples sin uso de tratamiento continuo, el 17.5 % tuvieron más de 3 crisis y ninguna después de los 6 años ($p=0.000$).

Palabras clave

Crisis febril compleja, crisis febril simple, criterios, factores de riesgo

Conclusiones: Las crisis febriles tienen buen pronóstico a corto, mediano y largo plazo, son dependientes de la edad y predominan las simples. El tratamiento continuo puede ser útil en la prevención de la recurrencia y no en el desarrollo futuro de epilepsia.

Abstract

Introduction: Febrile seizures are the most common cause of acute symptomatic seizures in children.

Objective: To describe the semiology, recurrence rate, risk factors and evolution to epilepsy in a group of patients suffering from febrile crisis.

Method: An observational, prospective, descriptive study was conducted on patients suffering from febrile crisis between January 2005 and December 2013. Data were collected from medical records of the neurology clinic as well as admission files. Personal and family history, type of epileptic crisis and risk factors were considered. Epileptic crisis were classified as simple or complex.

Results: A total of 313 patients (185 female / 128 male), 68 (21.7%) had the first episode before the age of 12 months and 245 (78.3%) after this age. In all, 85.9% were considered as simple crisis (17.5% recurrent) and 14.1% complex. The family history of febrile crisis (31.6%) and the first episode before the age of one year (21.7%) were the most common risk factors associated with recurrence. The classical risk factors to develop epilepsy were identified in 16%, and the family history of epilepsy (15.6%) was the most common. In all, 19 patients evolved to epileptic syndromes and 5 were diagnosed with Dravet syndrome. Prophylactic treatment was used on 45 patients (10 transitory and 5 permanently) with oral diazepam, phenobarbital or valproic acid. A total of 17.5% of patients with simple febrile crisis had 3 more seizures and none after 6 years of age.

Conclusions: Febrile crisis have a good prognosis at short or long term. This condition are age-dependent and are usually simple. Continuous treatment can be useful only to prevent recurrences but not epilepsy.

Keywords

Complex febrile crisis, risk factors, simple febrile crisis

Correspondencia:
Ernesto Portuondo Barbarrosa.
Correo electrónico: ernestopb@infomed.sld.cu

Introducción

Las crisis febriles (CF) son uno de los motivos más frecuentes de consulta en neuropediatría y representan la mayoría de la causas de convulsiones sintomáticas agudas en la infancia. Ocurren entre el 2-5% de la población infantil de Norteamérica y Europa, del 9 -10% en Japón y 6-14% en Finlandia e islas Pacíficas.¹⁻³ Es el prototipo ideal de una crisis epiléptica, pero sin embargo no se considera como tal, por su factor provocador, la fiebre. La Liga internacional contra la epilepsia (ILAE) la considera como un síndrome especial separado de la epilepsia.⁴

Existen dos definiciones aceptadas de CF; una propuesta por The National Institute of Health (NIH) que la definió como “un evento en la infancia o niñez que ocurre usualmente entre los 3 meses a 5 años de edad, asociado a fiebre pero sin ninguna evidencia de infección intracraneal o causa definida para la convulsión”.⁵ La otra, propuesta por la ILAE, la define como “una crisis que ocurre en el niño desde el primer mes de edad, asociada a enfermedad febril no causada por una infección intracraneal, sin crisis neonatales o crisis epiléptica previa no provocada, y no reuniendo criterios para otro tipo de crisis aguda sintomática”.⁶ Ambas toman tres aspectos significativos en su definición: edad, convulsión y fiebre; y difieren en la edad de presentación y final, la ILAE no define una edad final. La primera es la más conocida por los pediatras y la segunda, más utilizada por epileptólogos y neuropediatras.

Las bases biológicas de las CF está aún sin resolver, se relacionan tres factores: la inmadurez cerebral, la fiebre e infección y una predisposición genética. Se imbrican tanto infecciones virales como bacterianas, aunque las infecciones virales son las más comunes. Es más frecuente entre los 6 meses y los 3 años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 meses a 2 años; ocurre en menos del 15% después de los 4 años y es muy raro que se inicien después de los 6. Se da más en varones. La predisposición genética es importante, se postula que el tipo de herencia es poligénica y autosómica dominante con penetrancia incompleta en familias con CF recurrentes. Se han identificado en la actualidad 6 diferentes locus

vinculados (FEB1, FEB2, FEB3, FEB4, FEB5 y FEB6).^{2-3,7}

Las CF se dividen en dos categorías: CF simples y CF complejas, basadas en sus características clínicas. Las CF simples (CFS) son las más frecuentes entre 60-70%, son autolimitadas, benignas sin daño neurológico secundario o muerte relacionada. Solo alrededor del 2% de los niños con CFS pueden desarrollar epilepsia, este riesgo se incrementa de 4-12% en niños con CF complejas (CFC). En niños con epilepsia se han registrado que cerca del 15% presentaron CFS, sin mucha variación entre los diferentes síndromes epilépticos de etiología genética.^{1-3,8,9} En ocasiones es difícil diferenciar una CFS de CFC, así como una CF de otros eventos paroxísticos relacionados con la fiebre y una CF de una convulsión precipitada por fiebre en niños con : meningitis o encefalitis, parálisis cerebral infantil o enfermedades metabólicas y/o degenerativas con crisis precipitadas por infecciones intercurrentes.²

Se postulan factores de riesgo de recurrencia en las CF ^{2,3,8,9,11} y en la actualidad otros menos reconocidos y/o estudiados como: el tabaquismo materno y consumo de alcohol durante el embarazo, el bajo peso al nacer, la enfermedad por deficiencia de hierro (anemia ferropénica) y déficit de zinc. Este riesgo es de 62% o más cuando en un mismo niño/a existen tres o más factores.^{3,9,11} Se reconocen otros factores de riesgo, no solo por su implicación terapéutica sino también por su valor pronóstico en el desarrollo de epilepsia (criterios de riesgo mayores y menores), se incrementa si existe en un mismo paciente más de un factor.¹² Diferentes avances en la biología molecular han permitido definir varios síndromes epilépticos o fenotipos clínicos relacionados con las CF, naciendo el concepto de epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF+).²

No existen estudios nacionales recientes que ilustren sobre recurrencia, factores de riesgo asociados y evolución en niños con CF, nuestras interrogantes actuales necesitan de estudios que aporten información de nuestra población. Creemos que las características clínicas y la recurrencia de las CF en nuestros niño/as son similares a la descrita en la literatura internacional, por lo que nos propusimos

como objetivo describir la semiología, factores y criterios de riesgo de recurrencia y desarrollo de epilepsia y la evolución clínica de un grupo de pacientes con crisis febriles.

Materiales y métodos

Diseño, contexto y participantes

Estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo. Se designó como universo el total de pacientes que fueron hospitalizados con el motivo de ingreso de CF o atendidos en consulta externa de neuropediatría en el Hospital Pediátrico Universitario de Centro Habana (HPCH), total de 327 pacientes; desde el 01-01-2005 hasta el 31-12-2013, periodo de seguimiento de 8 años. Hospital de tercer nivel de pediatría, con un total 193 camas. Donde se realizan dos consultas semanales de neuropediatría y se atienden de 20 a 30 niño/as, de ellos el 1 al 2% son por CF. Se incluyeron a todos los pacientes con CF entre el primer mes y los 6 años de edad, asociado a fiebre (temperatura axilar $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$) sin evidencia de infección en el sistema nervioso central u otras causas definidas y sin crisis neonatales previas que fueron admitidos en salas de hospitalización y/o atendidos en la consulta externa de neuropediatría. Se excluyeron a los niños con antecedentes previos de crisis afebriles, características clínicas de síndromes epilépticos inducidos por la fiebre y otros eventos paroxísticos relacionados (4 niños con síncope febriles y 10 con temblores relacionados con la fiebre y cambios de coloración en la bacteriemia). La muestra la constituyeron 313 pacientes (185 niños y 128 niñas).

Variables e intervenciones

A partir de los datos obtenidos en las historias clínicas y/o recogidas en la consulta de neuropediatría se conformó una base de datos donde se registró:

- Edad de la 1ra CF: < 1 año o ≥ 1 año
- Sexo: masculino o femenino
- Antecedentes patológicos personales (APP): de noxas pre, peri, posnatales, episodios infecciosos

frecuentes y anemia ferropénica.

- Antecedentes familiares (APF): de crisis febriles y epilepsia, madres que fumaron y/o ingirieron bebidas alcohólicas durante el embarazo.
- Temperatura durante el episodio febril: aparente $< 38^{\circ}\text{C}$ o $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Semiología de la CF: focal o generalizada (tónica, tónica-clónica o atónica) y/o parálisis Todd.
- Duración de la CF: menor o mayor de 15 minutos, estatus febril (EF).
- Recurrencia de la CF: más de una CF en 24 horas o el mismo episodio febril.
- Frecuencia de la CF: tiempo entre la 1ra CF u otro menor de 3 meses, más de 3 CF en 6 meses o 5 en un año.
- Desarrollo psicomotor (DPM): historia previa o posterior al comienzo de la CF de retraso madurativo global o cualquier ítem según escala de Gessell (motor grueso, fino, socialización y lenguaje).
- Examen neurológico: previo o posterior al inicio de la CF, alteración perímetro cefálico u otros signos positivos en la fuerza, tono muscular, coordinación y marcha.

Se dividió en 3 grupos etarios, menor de 1 año, 1 a 4 años, mayor de 4 hasta 6 años. Según datos clínicos descritos se estableció factores de riesgo de recurrencia y criterios de riesgo a desarrollar epilepsia que permiten clasificarlas en simples (CFS) y complejas (CFC) según los criterios propuestos por la ILAE y se estableció correlación con la edad de presentación de la 1ra CF antes del 1er año y después del 1er año. Se realizó EEG en niños con características de CFC.

Acorde a la experiencia del autor y de diversas publicaciones ^{2,3,5,6,8,9,11,12} se consideró como:

CFS: crisis con duración menor 15 minutos, generalizadas (tónico-clónicas, clónicas y menos frecuentes atónicas), no repiten en las siguientes 24 horas o en el mismo episodio febril, resuelven espontáneamente.

CFC: Crisis con duración mayor 15 minutos o estatus febril (EF), recurrencia en 24 horas o mismo episodio febril, semiología focal o parálisis postictal Todd (hemiparesia de duración variable, desde hora hasta varios días).

Crisis febril recurrente (CFR): Características de CFS, frecuencia de más 3 CF en 6 meses o más de 5 CF en un año.

Estatus febril (EF): a una convulsión o serie de convulsiones subintrantes con fiebre sin recuperar conciencia entre ellas durante un periodo de tiempo de 30 minutos o más.

Factores de riesgo de recurrencia: APP de infecciones frecuentes y anemia ferropénica, APF de crisis febriles y madres que fumaron y/o ingirieron bebidas alcohólicas durante embarazo. 1ra CF antes del 1er año, menos 3 meses entre una CF y otra, temperatura aparente de inicio de la CF menor 38°C.

Criterios de riesgo a desarrollar epilepsia:

Criterios mayores: crisis focales y/o parálisis Todd, duración mayor 15 minutos o EF, retraso madurativo y/o examen neurológico anormal.

Criterios menores: Recurrencia en 24 horas o mismo episodio febril, APP de noxa pre, peri y posnatales, APF de Epilepsia. EEG paroxístico con espigas focales o paroxismos generalizados de punta-onda.

Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF +): crisis febriles que persisten más allá de los 6 años, o presentaban crisis afebriles asociadas, ya sean tónico-clónicas, ausencias, mioclónicas y atónicas. Que pueden ocurrir luego de un periodo libre de crisis y con fenotipos clínicos diferentes en familias con CF.

Se describió el porcentaje de pacientes que tuvo más de 3 factores de riesgo de recurrencia o criterios de riesgo de epilepsia. A todos los pacientes con CFS y CFC, con factores y criterios de riesgo de recurrencia y epilepsia, se siguieron en consulta externa durante el periodo estimado con el consentimiento informado de padres o tutores. Se observó su evolución clínica y relación con el síndrome de EGCF+, aquellos con CFC que tuvieron un criterio mayor o más de 2 menores fueron medicados con autorización de padres o tutores en tratamiento continuo, previamente evaluando contraindicaciones; con ácido valpróico (20 a 40 mg/kg/día en 2 o 3 subdosis) o fenobarbital (3 a 5 mg/kg/día a 2 subdosis) como fármaco de primera

línea y en tratamiento intermitente con Diazepam (0.3 a 0.5 mg/kg/dosis en 2 subdosis) vía oral en las primeras 48 horas del episodio febril a pacientes con CFR. Se observó la presencia o no de CF con el uso de fármacos preventivos. La duración del tratamiento fue individualizado según los criterios propuestos por la ILAE.^{6,9}

Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos en tablas de contingencia y gráficos, expresados en frecuencia absoluta y algunas variables cuantitativas como porcentajes e intervalos de confianza (IC) al 95%. Se empleó test de X² y se consideró p<0.05 como significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 14.0 para Windows®.

Resultados

De los 313 pacientes incluidos en estudio, confirmados como CF, según semiología fueron clasificados. Aquellos con factores de riesgo de recurrencia y criterios de riesgo a desarrollar epilepsia; se siguieron en consulta externa programada cada 3 o 6 meses por presentar características clínicas de CFR y CFC, un total de 91 tuvieron seguimiento completo. El resto asistió a consulta programada según demanda individual y todos fueron analizados en los resultados.

Se observó un predominio del sexo masculino (59.1%), en todos los grupos de edades, sin significación estadística (Tabla 1). El grupo de edad de mayor incidencia fue 1 a 4 años (74.1%), con una proporción 3/1 en relación a mayor y menor de un año (*Figura 1*).

Del total de niños estudiados, el 31.6% (99) tuvo el APF de CF de primera y segunda generación, la anemia ferropénica 37.1% (116) y el 21.7% (68) de edad de la primo CF menor de 1 año, como los factores de riesgo de recurrencia más

predominantes (Tabla 1). En 24.7% (77) la frecuencia de los factores de riesgo fue mayor de 3 y de ellos 51.9% (40) tuvo una CFR.

De los criterios de riesgo mayores a desarrollar epilepsia, la semiología focal del evento convulsivo y/o parálisis Todd, la crisis mayor de 15 minutos o EF y el retraso madurativo y/o examen neurológico positivo estuvieron por debajo del 10% (Tabla 3). Los criterios menores preponderaron sobre los mayores, los APF de Epilepsia de 1ra y 2da generación 49 (15.6%), el electroencefalograma (EEG) intercrítico paroxístico 30 (9.6%) y los APP de noxa pre, peri y posnatales 28 (8.9%), los más frecuentes. Solamente 11.2% (35) tuvieron más de tres criterios de riesgo y de ellos el 40% (14) desarrollaron síndromes afines.

Según la clasificación establecida atendiendo a la edad de la primo CF, el 85.9% (269) fue una CFS, de ellos 17.5% (47) tuvo CFR y el 14% (44) una CFC (Tabla 4 y Figura 1). De ellos el 21.7% tuvo su primo CF antes del 1er año y el 78.3% después del primer año. Con predominio de la CFS y su presentación

después del primer año con una significación estadística ($p < 0.05$); en cambio de los niño/as con CFR, la CF fue más frecuente cuando su inicio fue antes del primer año (30).

El seguimiento de nuestros pacientes fue entre 2 a 8 años, mediana de 5 años. Los pacientes que recibieron tratamiento, según criterios, fue en el tiempo estimado y se mantiene en aquellos con EGCF +. Del total, 35 (11.2%) recibieron tratamiento continuo y el tratamiento intermitente fue excepcional, 10 (3.7%) con CFR. De la evolución de los niño/as según la clasificación de las CF y uso de fármacos (Tabla 5), se registró, que de los 269 pacientes con CFS a pesar que ninguno recibió tratamiento continuo; solamente 17.5% (47) tuvo más de 3 CF con criterios de una CFR y ninguno después de los 6 años, $p < 0.05$. De los 44 pacientes con CFC, el 43.2% (19) presentaron más de 3 CF a pesar de tener tratamiento continuo y 31.8% (14) continuaron con CF y/o afebriles después de los 6 años con evolución a EGCF+, los 5 pacientes con síndrome de Dravet comenzaron con CF antes del primer año y sin significación estadística.

	M N (%)	F N (%)	Total N (%)
<1 año	37 (11.8%)	31 (9.9%)	68 (21.7%)
1 a 4 años	140 (44.7%)	92 (29.4%)	232 (74.1%)
> 4 a 6 años	8 (2.5%)	5 (1.5%)	13 (4.2%)
Total	185 (59.1%)	128 (40.9%)	313 (100%)

Fuente: Historia clínica. $p=0.67$

Tabla 1: Distribución de los niños estudiados según edad de la 1ra convulsión y el sexo.

Factores de riesgo	(n=313) %
APF de CF (1ra y 2da generación).	99 (31.6%)
APP de episodios infecciosos frecuentes	44 (14.5%)
Edad de comienzo < 1 año.	68 (21.7%)
Diferencia menor 3 meses entre una crisis febril y otra	36 (11.5%)
Aparente temperatura de <38° C.	30 (9.6%)
Madres fumadoras y/o ingirieron bebidas alcohólicas en la gestación.	25 (7.9%)
Anemia ferritiva	116 (37.1%)
Más 3 factores	77 (24.7%)

Fuente: Historia clínica

Tabla 2: Distribución de los factores de riesgo de recurrencia.

Criterios de riesgo	(n= 313) %
APF epilepsia 1ra y 2da generación	49 (15.6%)
APP de noxas pre, peri y postnatales	28 (8.9%)
Duración de la convulsión > 15 min o estatus febril	24 (7.7%) *
Recurrencia en 24 horas y/o en el mismo episodio febril	21 (6.7%)
Semiología focal del evento convulsivo y/o parálisis de Todd	10 (3.3%) **
Retraso madurativo y/o examen neurológico positivo	9 (2.9%)
EEG paroxístico ínter crítico	30 (9.6%)
Más de 3 criterios.	35 (11.2%)

Fuente: Historia clínica

* 6 pacientes estatus febril. ** 2 pacientes con parálisis Todd.

Tabla 3: Distribución de criterios de riesgo a desarrollar epilepsia.

Clasificación	< 1 año N (68) %	≥ 1 año N (245) %	Total N (313) %
CF simple	53 α (16.9%)	216 β (69%)	269 (85.9%)
CF compleja	15 (4.8%)	29 (9.2%)	44 (14.1%)

α 30, β 17 :CF Recurrente

Fuente: Historia clínicas $p=0.000001$

Tabla 4: Clasificación de los niños según la edad del primer evento convulsivo.

Tratamiento preventivo con DAE (n=313)	Sin crisis	Más de 3 crisis	Crisis después 6 años
CF simple* (n=269)	82.5%	17.5% ⁿ	0 $p=0.00003$
CF compleja / epilepsia** (n= 44)	43.2%	34.1%	31.8%*** $p=0.25$

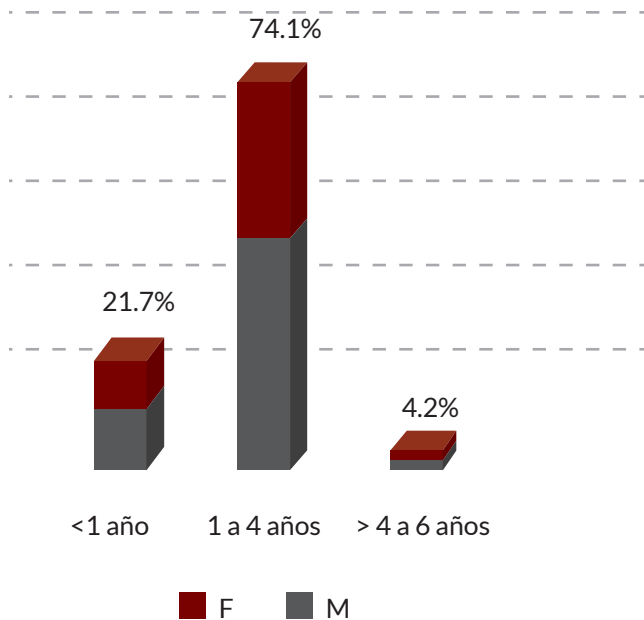
*Sin tratamiento continuo.ⁿ 47 CFR y 10 tratamiento intermitente con diazepam VO.

** Tratamiento continuo, 30 ácido valpróico, 5 fenobarbital, 4 más de un fármaco.

*** 9 EGCF (+), 5 síndrome de Dravet.

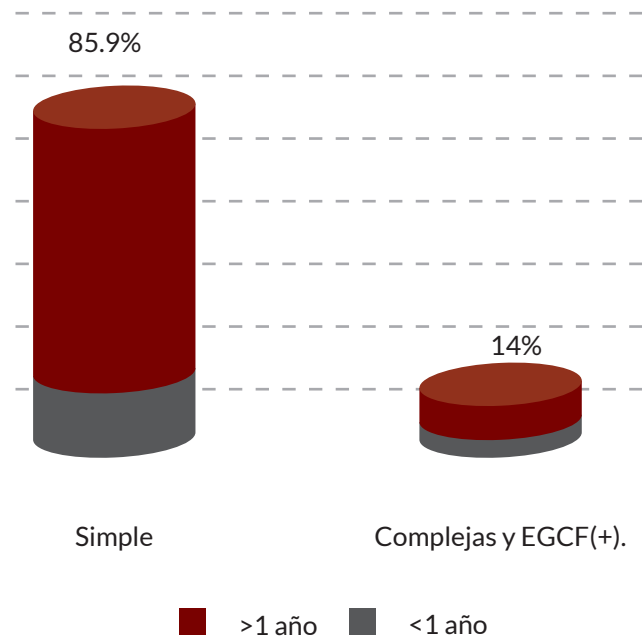
Fuente: Historia clínicas

Tabla 5: Evolución de los niños atendiendo a la clasificación de CF y uso de fármacos.



Fuente: Historia clínica

Figura 1. Distribución de los niños estudiados según edad de la 1ra convulsión y el sexo.



Fuente: Historia clínica

Figura 2. Clasificación de los niños según la edad del primer evento convulsivo.

Discusión

Las CF afectan del 2 al 5% de los niño/as antes de los 5 años.^{2,3} En su patogenia intervienen factores ambientales y genéticos, que la hacen ser iterativas en determinadas familias. Son motivo frecuente en los servicios de emergencia y consultas de neuropediatría, causando gran ansiedad familiar y en médicos sin experiencia provocan confusión en su manejo, orientación y posterior seguimiento. Además, las CF pueden ser uno de los síntomas acompañantes de diferentes síndromes epilépticos aceptados en la actualidad, como la EGCF+, una entidad causada por mutación de los canales del Na⁺ dependientes de voltajes y receptores GABA con fenotipos variables desde el síndrome Dravet, Doose, FIRES y la esclerosis mesial temporal. También se ha descrito que las CF se asocian con otros síndromes que tienen una base genética importante, como las epilepsias benignas de la

infancia y algunas epilepsias generalizadas. Las CF parecen estar ligadas a la edad; es una patología especialmente pediátrica, que se presenta en lactantes, y de manera preponderante en niño/as en edad preescolar. Lo que justifica por su relación directa y desarrollarse en un periodo de inmadurez neurológica, que existe una mayor susceptibilidad en su aparición. En nuestro estudio fue más frecuente en el grupo de pacientes de 1 a 4 años y raro después de los 4 años con predominio en el sexo masculino, lo que coincide con otros artículos revisados en la literatura.^{1,2,13,14} Del total de nuestro grupo, relacionando las características clínicas de la primera CF, fue la CFS la más presente y ninguno evolucionó a síndromes epilépticos afines. Lo que demuestra que generalmente, por su carácter autolimitado, relacionado con infecciones virales y no graves tengan un buen pronóstico a corto,

mediano o largo plazo. No hay evidencia de que las CFS causen muerte, daño cerebral, epilepsia, retraso mental (RM) u otras dificultades en el aprendizaje; así lo citan otros autores y es nuestro resultado similar al descrito internacionalmente.^{1-3,13,15-17} Por lo que debería sustituirse en la mayoría de los pacientes la realización de punción lumbar (PL), electroencefalograma (EEG) y estudios de neuroimagen u otros exámenes complementarios por un periodo de observación adecuado por el médico actuante, en niño/as con desarrollo psicomotor (DPM) y examen neurológico normal previo y posterior a la CF (clase evidencia I).^{9,15-21}

Las recurrencias de las CF varían desde un 25-35 % en estudios referentes al tema,¹ el 17.5% de nuestra serie aunque no sea muy similar, no se aleja de este por ciento. Los factores de riesgo más descritos en diferentes cohortes internacionales y considerados como “definitivos” son: la primera convulsión antes de los 18 meses, el antecedente familiar de CF y el grado de fiebre (aparente menor 38° C).^{1,3,9,11,12} De ellos los antecedentes familiares de CF y la primera convulsión antes 12 meses son los más relevantes en nuestros pacientes.

Es importante mencionar que en la actualidad diferentes autores destacan otros factores de riesgo que por sí solos o imbricados están muy relacionados con la recurrencia como: la anemia por enfermedad de déficit de hierro, el antecedente de madre que fumo y/o ingirió bebidas alcohólicas durante el embarazo. Postulándose diferentes mecanismos patogénicos al respecto, por su relación con la síntesis de neurotransmisor inhibitorio GABA u otros y en la mielinización y sinaptogénesis, respectivamente, y su repercusión en el neurodesarrollo, además que la deficiencia de hierro aumenta la vulnerabilidad a las infecciones;²²⁻³⁰ en nuestros pacientes la anemia ferropénica fue la de mayor presencia. Creemos que también es interesante darle valor al intervalo corto o menor de 3 meses entre una CF y otra, relacionado con las infecciones frecuentes en un mismo niño/a. Siempre todo evento infeccioso se acompaña de fiebre y está es el síntoma más

importante para provocarla y definirla; por lo que previniendo las mismas evitamos su recurrencia. La presencia en un mismo paciente de más de un factor aumenta ese riesgo, en alrededor de un 60% o más, si existen 3 o más factores, así lo cita Camfield 3 y de 50-100%, Capovilla;⁹ nuestra serie es de 51.9%.

El riesgo a desarrollar epilepsia puede ser hasta el 8% en caso de presentarse como CFC y aumenta de un 22-49% si en un mismo niño/a existen más de una características de CFC o criterio de riesgo (15). De ellos en nuestro grupo, fueron los criterios menores los más hallados sobre los mayores y el 11.2% tuvo más de 3. Teniendo mayor relevancia cuando la semiología de la CF es focal o se presenta con parálisis de Todd y/o EF; algunos estudios no encuentran asociación de CFC por su focalidad y el desarrollo de epilepsia, mientras que otros lo consideran uno de los criterios más asociados a ella, sobre todo si la focalidad persiste en la CF que presenta el paciente a posteriori.^{15,30} También la duración de la CF (mayor a 15 minutos o el EF) es un criterio relevante, imbricado en la actualidad con la esclerosis mesial temporal y el síndrome de Dravet.^{2,3,15} Aunque la edad de la primera CF antes de los 18 meses, está más relacionado con la recurrencia, se ha descrito que también constituye un criterio de riesgo a desarrollar epilepsia si se presenta en pacientes con características de una CFC; en nuestro grupo de 44, quince tuvieron su primera CF antes de los 12 meses. Por lo que podría considerarse un factor o riesgo de ambas condiciones, así lo consideran diversos autores.^{1-3,9,11,13,15,25,26,28}

El EEG de rutina no está justificado en la CFS o CFC, en la actualidad se presume que no es de utilidad para predecir recurrencia o desarrollo de epilepsia, y las alteraciones descritas, pueden verse con frecuencia tanto en CFS o CFC; cuando se realiza de manera precoz en las primeras semanas, ulterior a la CF.^{2,3,9,15} Solo debe indicarse cuando existe: más de un criterio de riesgo, incluyendo el antecedente familiar de epilepsia de 1ra y/o 2 da generación y/o EF y de manera inmediata en pacientes con alteración de la conciencia u otros signos de

focalización neurológica previos o después a la CF y/o EF; por alta sospecha de una encefalopatía aguda infecciosa (clase evidencia I).^{3,9,15,31-32}

De los 14 pacientes que evolucionaron a EGCF +. Los 5 con síndrome Dravet o epilepsia mioclónica severa de la infancia, comenzaron con CF antes 12 meses, en 3 existió antecedentes familiares de CF, 3 tuvieron EF y subsiguiente tuvieron alteraciones en el desarrollo psicomotor, RM y/o examen neurológico positivo. En el EEG se encontraron alteraciones espiculares focales y generalizadas y ondas lentas después de su evolución. Nueve comenzaron con CF después del primer año, tuvieron CF y 4 afebriles hasta después de los 6 años, en 5 hubo APF de CF y epilepsia posterior relacionada con fiebre, en 5 el EEG fue normal al inicio de las CF y luego tuvieron alteraciones espiculares focales o generalizadas; hasta el momento del estudio en ninguno se constató retraso madurativo, trastorno cognitivo y/o positividad en el examen físico neurológico lo que permitió establecer las diferencias clínicas en entre ellos. Estos resultados concuerdan con la importancia que se le atribuye a los genes y antecedentes familiares en estos síndromes relacionados, que pueden tener en una misma familia diferentes expresiones fenotípicas. Limitación de nuestra serie y el sistema nacional de salud es no constar con estudios disponibles para estos pacientes y sus familias que nos permitan identificar los genes y las mutaciones más frecuentes en nuestra población, sería motivo de investigación y necesario campo a desarrollar en el futuro. Por lo que considerando que del total de pacientes de nuestra serie solo 44, tuvo CFC y de ellos 14 síndromes relacionados, justifica la benignidad y el buen pronóstico de las CF, resultados similares reportan Pizarro ME et al.,¹ Leung AKC et al.,⁶ Durá-Travé T et al.,¹³ y Chung B et al.¹⁴

En cuanto al manejo terapéutico de la CF, el tratamiento está en función de la frecuencia y/o incidencia de los factores o criterios de riesgo, es de manera individualizada y las alternativas válidas de tratamiento son los antipiréticos y el consejo a los padres. La profilaxis de las CF

con fármacos antiepilépticos, tanto en forma continua como intermitente, no está indicada de forma general dado que sus riesgos no superan el beneficio del tratamiento. El intermitente con Diazepam (DZP), vía oral o rectal y continuo con ácido valpróico (AVP) o fenobarbital (FB).^{3,5,8,9,11,12,16} El tratamiento intermitente DZP oral o rectal no es muy recomendado y existen discrepancias entre muchos autores, por sus efectos adversos (sedación, ataxia e irritabilidad) y que pueden enmascarar signos clínicos de una infección del sistema nervioso central. Se propone utilizar al comienzo de la fiebre, durante las primeras 48 horas en pacientes con dos o más factores de riesgo de recurrencia o con historia previa de CF prolongadas (EF) y/o recurrentes en 24 horas o cuando existe gran ansiedad familiar; aunque la CF en estas situaciones puede anteceder el inicio de la fiebre.^{16,27-30} En nuestro formulario básico de medicamentos el DZP por vía rectal no existe y la formulación oral es de tabletas de 10 mg que hace difícil su administración en niños con peso menor 10 kg. El tratamiento continuo se preconiza en niño/as con CFC con un criterio mayor o dos o más menores, dándole relevancia a la focalidad de las crisis y/o EF y al antecedente familiar de epilepsia, no se recomienda en pacientes con CFS y debe evaluarse de manera individual efectos adversos o contraindicaciones hematológicas y hepáticas (clase evidencia I), se ha demostrado que el uso de tratamiento preventivo (intermitente o continuo), tiene mayor beneficio para prevenir la recurrencia y no al desarrollo de epilepsia.^{3,9,11,12,15,16,27-29} Generalmente el uso de tratamiento preventivo ha sido insuficiente o excesivo en algunas situaciones particulares, debido a la falta de conocimiento sobre la benignidad de las CF, ansiedad o presión familiar, miedo al pronóstico o futuras complicaciones y la no adherencia a las guías o protocolos estandarizados.²⁹ En nuestro estudio se tomaron en cuenta estas recomendaciones propuestas.

Del total de los pacientes con CFS ninguno recibió tratamiento continuo y de manera excepcional de los 47 con CFR, 10 recibieron tratamiento intermitente con DZP oral. En cambio de los pacientes con CFC, 35 recibieron tratamiento

continuo y a pesar de su uso 14 continuaron con CF y/o afebriles después de los 6 años con evolución a EGCF+, en 2 se asoció clobazam y en 2 clonazepam con síndrome Dravet por la severidad y recurrencia de las crisis epilépticas. Se evidencia que el pronóstico de estos, depende de la periodicidad de las crisis, de la propia actividad eléctrica cerebral y que constituyen una verdadera encefalopatía epiléptica. El FB no se usó con mucha asiduidad por su efecto deletéreo en el neurodesarrollo. Todos los pacientes con factores y criterios de riesgo fueron seguidos en la consulta de neuropediatría: en frecuencia y semiología de las crisis, desarrollo psicomotor (cognición, conducta) y examen físico neurológico. Concordando con lo explicado con anterioridad.

Nuestro estudio solo clarifica las características clínicas, pronóstico y evolución de una población determinada, en una sola institución pediátrica secundaria. Por lo que sus resultados y recomendaciones no expresan la situación real de nuestra población, aunque coinciden con otros internacionales; exhortando a que se realicen estudios aleatorizados y multicéntrico sobre el tema, haciendo un seguimiento prolongado (superior a 10 años) de niño/as con factores y criterios de riesgo en CF.

Conclusión

La CF es más frecuentes en la edad pediátrica, en niños menores de 12 meses y predominantes en edad preescolar (1 a 4 años), en el sexo masculino. Según su clasificación atendiendo a la primera CF, es la CFS más preponderante que la CFC. En su recurrencia tiene relevancia, cuando la primera CF ocurre antes del primer año y existen APF de CF, dándole importancia a otros factores como la anemia ferropénica. Los criterios menores predominaron sobre los mayores en el desarrollo de epilepsia, siendo el APP de epilepsia el más hallado. Cuando en un mismo niño/a coincide 3 o más factores o criterios, el riesgo de recurrencia o desarrollo de síndromes epilépticos afines es mayor. El tratamiento preventivo o profiláctico (intermitente o continuo), debe utilizarse de manera individualizada, según recomendaciones en guías o protocolos estandarizados, su uso tiene mayor beneficio en la recurrencia y no evita el desarrollo futuro a epilepsia. El pronóstico de la CFS y en algunos pacientes con CFC es bueno a corto, mediano y largo plazo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Pizarro ME, Borth H, Celia de la H C et al. Recurrencia de crisis febriles en una población chilena. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79: 488-494.
2. Moreno de Flagge N. Crisis Febriles simples y complejas, Epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina (Bs Aires)* 2013; 73: S63-70.
3. Boreau M, Genton P, Dravet C, Delgado- Escueta A, Tassinari CA, Thomas P & Wolf P. Epileptic syndromes in Infancy- childhood and adolescence (5ta ED); John Libbey Eurotext Ltd 2012. Camfield PR, Camfield CS, Scheffer IE, Marini C. Chapter 13. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GESF +): pp 175-87.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99
5. Consensus development panel Febrile seizures: long-term management of children with fever – associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66:1009-12
6. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
7. Leung AKC, Lane W. Convulsión febril. *J Pediatr Health care* 2007; 21:250-55.
8. Ripoll Lozano A, Santos Borbujo J. Convulsiones febriles, protocolo diagnóstico-terapéutico. *Neuropediatría Bol Pediatr* 2000; 40: 68-71.
9. Capovilla G, Mastrengeolo M, Romero A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”. ILAE 2009, Task force of lice Guidelines Commission. *Epilepsia* 50 (suppl 4): 2-6
10. Gómez –Rivera N, Vallejo-Badilla JE, Sotelo- Cruz N. Asociación entre anemias y crisis convulsivas febriles. Estudio preliminar. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 1999; 16: 60-64.
11. Caraballo RH, Fejerman N. Síndrome de convulsiones febriles benignas y convulsiones febriles con factores de riesgo. En *Tratamiento de las Epilepsias*. Buenos Aires. Ed Med Panamericana; 2009: p134-35.
12. Caraballo RH, Cersósimo RO. Atlas de la Electroencefalografía en la Epilepsia. En *Epilepsias con crisis activadas por fiebre*. Buenos Aires. Ed Med Panamericana; 2010: p 222-27.
13. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME. Seguimiento a largo plazo de 234 niños con convulsiones febriles. *Rev Neurol* 2004; 39: 1104-1108.
14. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589-593.
15. Martínez Cayuela E, Herraiz-Martínez M, Villacieros-Hernandez L, Ceán-Cabrera L, Martínez-Salcedo E, Alarcón- Martínez H, et al. Crisis febriles complejas: ¿Debemos cambiar nuestro modo de actuación? *Rev Neurol* 2014; 59: 449-458.
16. Aparicio M, Sanchez- Andrade R, Gonzáles Ramirez MP. A los niños que tienen convulsiones febriles ¿Hay que administrarles anticonvulsivantes cuando tienen fiebre? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11: 145-154.
17. Delpisheh A, Veisani Y, Sayehmiri K, Fayyazi A. Febrile Seizures: Etiology, Prevalence, and Geographical Variation. *Iran J Child Neurol* 2014; 8:30-37.
18. Boyle DA, Sturm JJ. Clinical factors associated with invasive testing and imaging in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 430-434.
19. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chaeb JH, Choic J, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013; 105: 158-163.
20. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol* 2013; 28: 762-767.
21. Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis CP. Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 2011-2017.
22. Fallah R, Tirandazi F, Ferdosian F, Fadavi N. Iron Deficiency And Iron Deficiency Anemia in Children With First Attack of Seizure and on Healthy Control Group : A Comparative Study. *Iran J Child Neurol* 2014; 8: 18-23.
23. Fallar R, Tirindazi B, Akhauan MD, Goleitan M MD. Iron deficiency and iron deficiency anemia in children with febrile seizures. *Iran J of Pediatr Hematology-Oncology* 2013; 13: 200-204.
24. Idro R, Gwer S, Willians TN, Otieno T, Uyoga S, Fegan G et al. Iron deficiency and acute seizures: Resul from children living in rural Kenya and meta-analysis. *Plos one* 2010; 5: e 14001-9.

25. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 977-982.
26. Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, Javadi A. Risk factors of the first febrile seizures in Iranian Children. *Internat J of Padiatr* 2010; 2010: 862897.
27. Pavlidou E, Tzitiridou M, PanteliadisCh. Effectiveness of intermittent diazepam
28. prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *J Child Neurol*. 2006; 21: 1036-1040.
29. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factor for subsequent Epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; 54: 2101-2107.
30. Ochoa Sangrador C, Gonzales de Dios J. Adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica en el tratamiento de las convulsiones febriles. *Rev Neurol* 2006; 43: 67-73.
31. Konn- Concarica G, Rino P, Zlotogora A, Boto A, Fustiñana A, Catella A, Caraballo RH. Tratamiento de las convulsiones febriles en el departamento de emergencias. *Medicina Infantil. Pediatría Práctica*, Vol XVIII (No 3); 2011: 285-290
32. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus(FSE). *Brain Dev* 2010; 32: 37-41.
33. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012; 34: 302-307.