

## CRISIS O CONVULSIONES FEBRILES: CERTEZAS Y PREGUNTAS

ALFREDO CERISOLA, EUGENIA CHAIBÚN, MELANIA ROSAS, LUCÍA CIBILS

*Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay*

**Resumen** Las crisis febriles están asociadas a fiebre en niños entre 6 y 60 meses de edad, sin infección del sistema nervioso central u otras causas de crisis sintomáticas agudas y sin historia de crisis afebriles previas. Ocurren en aproximadamente el 2-5% de los niños. Se debe considerar la posibilidad de una infección del sistema nervioso, a pesar de que la frecuencia es extremadamente baja cuando el examen físico posterior a la crisis no es orientador. Mientras que el manejo clínico de los niños con crisis febriles simples está bien definido, considerándolas como eventos benignos auto-limitados, la conducta en los niños con crisis febriles complejas es controvertida. Se asocian con un aumento relativamente pequeño del riesgo de epilepsia, el cual no puede ser prevenido mediante ninguna forma de tratamiento. El rol del electroencefalograma también es controvertido. Analizamos los datos de varios estudios y concluimos que las descargas epileptiformes tienen valores predictivos positivos bajos e implican pequeñas variaciones entre la probabilidad pre y post-prueba para el desarrollo de epilepsia posterior. Se ha propuesto realizar resonancias magnéticas encefálicas para detectar cambios a nivel hipocampal previos, agudos o posteriores a crisis focales o estatus febriles que pudieran relacionarse con el riesgo de esclerosis mesial temporal y de epilepsia temporal. La relación etiológica entre estas entidades continúa siendo un tema controvertido. En cualquier caso, los estudios alterados no van a cambiar el manejo clínico de las crisis febriles y pueden contribuir al sobre-diagnóstico.

**Palabras clave:** crisis febriles, meningitis, electroencefalografía, resonancia magnética, epilepsia

**Abstract** *Febrile seizures: questions and answers.* A febrile seizure occurs in association with fever in a child aged 6 to 60 months, without central nervous system infection or other known cause of acute seizures in a child without a prior history of afebrile seizures. Febrile seizures occur in about 2-5% of children. Central nervous system infections should be considered in patients with febrile seizures, even though the frequency of this possibility is low, especially when patients do not return to baseline. Simple febrile seizures are considered benign events and there are clear guidelines about evaluation and management, but the evaluation of complex febrile seizures is controversial. They are associated with a small increased risk of epilepsy which cannot be prevented. The role of electroencephalography is controversial. We analyzed the data of many studies and concluded that epileptiform discharges have poor positive predictive value. Neuroimaging is recommended to look for acute or pre-existing hippocampal abnormalities following febrile status or focal febrile seizures that could be associated to the risk of developing mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. The relationship between these disorders and febrile seizures remains a controversial issue. An abnormal electroencephalography or magnetic resonance imaging studies will not change the clinical management and could contribute to overdiagnosis.

**Key words:** febrile seizures, meningitis, electroencephalography, magnetic resonance imaging, epilepsy

Las crisis febriles (CF) son una forma de crisis sintomáticas agudas. Ocurren en el 2% al 5% de los niños y son la forma más frecuente de crisis de la infancia. El pico de incidencia es entre los 18-24 meses<sup>1</sup>.

Son crisis de mecanismo epiléptico acompañadas de fiebre (temperatura  $\geq 38.2$  °C registrada por cualquier método), sin infección del sistema nervioso central (SNC) ni otra causa de crisis sintomáticas agudas, que ocurre en niños con edades comprendidas entre los

6 y 60 meses, sin antecedentes personales de crisis afebriles previas<sup>2-4</sup>.

### Tipos de crisis febriles

Las CF se clasifican en simples y complejas. Una CF simple es una crisis generalizada, breve (< 15 minutos) y que no se reitera en las 24 horas siguientes<sup>3</sup>. Una CF se define como compleja cuando es focal y/o prolongada (> 15 minutos o fue yugulada con medicación antes de los 15 minutos) y/o reiterada en 24 horas<sup>3</sup>. Se define estatus febril cuando una crisis febril dura más de 30 minutos o cuando una serie de crisis (sin recuperación de la conciencia en los períodos interictales) dura más de 30 minutos. Representa el 5% de los pacientes con

CF, pero el 25% de todos los casos de niños con estatus epilepticus<sup>1,3</sup>.

### Controversias y discrepancias en relación a las definiciones de crisis febriles

*Límites de edades entre las cuales se considerará el diagnóstico de crisis febriles*

En el año 1993, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) definió una crisis febril como "una crisis epiléptica que ocurre en un niño después de la edad de un mes, asociada con una enfermedad febril"<sup>5</sup>. Esta definición establecía un límite inferior de edad, pero no definía un límite superior. La mayoría de las definiciones posteriores acotaron la edad entre 6 y 60 meses<sup>3,4,6</sup>. Algunos estudios han considerado otros rangos de edades, por ejemplo entre 3 meses y 6 años<sup>7</sup>. En un estudio realizado en Uruguay, que se basó en la definición de la ILAE de 1993, en el que se incluyeron 113 niños con crisis febriles, ninguno tuvo menos de 6 meses y solo uno tuvo más de 5 años<sup>8</sup>. Consideramos que el intervalo de 6 a 60 meses es razonable, especialmente para considerar otros diagnósticos diferenciales en los niños menores de 6 y mayores de 60 meses.

*Duración de una crisis febril para ser definida como compleja*

Mientras que algunos autores consideran que una crisis compleja es la que dura más de 10 minutos<sup>9,10</sup>, otros la consideran compleja si dura más de 15 minutos<sup>3,4,6,7</sup>. Este factor puede influir en si clasificamos una CF como simple o compleja, teniendo en cuenta además, que la duración de las crisis es difícil de estimar por parte de los testigos de la misma.

*Los pacientes con problemas neurológicos previos que presentan una crisis con fiebre ¿deben incluirse dentro del diagnóstico de crisis febril?*

En las investigaciones más importantes de la década de los años '90 y en otras posteriores, se incluían todos los pacientes, tuvieran o no una alteración del desarrollo o una enfermedad neurológica<sup>1,9,11</sup>. El retraso del desarrollo se ha asociado -por sí mismo- con un riesgo mayor de crisis prolongadas y de epilepsia posterior<sup>9</sup>. En la definición de la Liga Italiana Contra la Epilepsia, los pacientes con déficits neurológicos previos se clasifican dentro de la categoría CF complejas<sup>3</sup>. Otros estudios han restringido el diagnóstico de crisis febril a pacientes sin evidencia de alteraciones neurológicas o del desarrollo previas<sup>10</sup>. En nuestra opinión, la evolución clínica y las recomendaciones en un niño con un desarrollo y examen neurológico

normal que presenta una CF, son significativamente diferentes a las de un niño con déficit neurológico, ya sea una alteración del desarrollo o cualquier encefalopatía.

*Un paciente que está cursando una enfermedad febril y presenta una crisis que no coincide con un pico febril ¿se la puede diagnosticar como crisis febril?*

La definición de la ILAE de 1993, establecía que la crisis debía estar "asociada con una enfermedad febril"<sup>2,5</sup> pero no indicaba que debía coincidir con un pico febril. Definiciones posteriores fueron más restrictivas, estableciendo que la crisis tiene que estar acompañada de fiebre (temperatura  $\geq 38.2$  °C registrada por cualquier método) o aclarando que la fiebre puede no haberse detectado antes de la crisis pero que tiene que estar presente por lo menos en el período inmediato posterior<sup>3</sup>.

### Razonamiento diagnóstico frente a un niño con una crisis convulsiva con fiebre

Frente a todo niño que presenta una crisis con fiebre (diferenciándola de los trastornos paroxísticos febriles no epilépticos como por ejemplo, temblor febril y síncope febril), lo más importante que hay que definir es si presenta una infección del SNC (meningoencefalitis, encefalitis, absceso cerebral)<sup>2-4</sup>. Una vez descartada esa posibilidad (ver el apartado sobre estudios complementarios), y considerando que cumpla con los criterios de la definición, puede postularse el diagnóstico de CF.

Existen algunas entidades mucho menos frecuentes que también pueden presentar crisis epilépticas asociadas a fiebre y que, en el contexto clínico apropiado, deben considerarse:

#### *Síndrome de Dravet*

Es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave, que se inicia en un lactante con un desarrollo normal con crisis febriles prolongadas y crisis afebriles, crisis generalizadas tónico-clónicas y hemiclónicas, que evoluciona a una epilepsia fármaco-resistente y que -entre el año y los 4 años- agrega otros tipos de crisis (mioclónicas, focales, ausencias atípicas) y, a partir del segundo año de vida, se vuelven evidentes los trastornos motores, cognitivos y de comportamiento. El electroencefalograma (EEG) interictal inicial es normal con descargas ictales de espiga-onda generalizadas y/o focales. Posteriormente, el EEG interictal incluye descargas generalizadas, focales y multifocales, con fotosensibilidad marcada en hasta el 40% de los casos. La mayoría de los casos son debidos a variantes patogénicas en el gen del canal de sodio *SCN1A*<sup>12</sup>.

### *Epilepsia generalizada con crisis febriles plus*

Se trata de pacientes con crisis febriles que se agrupan familiarmente, también relacionado con el gen *SCN1A* pero genéticamente heterogéneos, que presentan diferentes fenotipos: a) crisis febriles plus (CF+), en los cuales las crisis con fiebre se extienden más allá de los 6 años, b) CF asociadas a crisis tónico-clónica afebriles, c) otros fenotipos menos frecuentes con CF/CF+ con crisis de ausencias, mioclónicas, atónicas o focales<sup>13</sup>.

### *FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)*

Es una encefalopatía epiléptica catastrófica, que generalmente se da en niños en edad escolar (aunque puede presentarse en otras edades), sin antecedentes neurológicos, con una infección febril conocida precediendo (entre 2 semanas y 24 horas antes) el inicio de las crisis, que comienzan siendo breves y relativamente infrecuentes, evolucionando gradualmente a un estatus epilepticus refractario. La fiebre puede o no estar presente al inicio del estatus epilepticus y los pacientes no presentan evidencia de una causa estructural, tóxica o metabólica aguda ni de una encefalitis infecciosa identificada. El pronóstico clínico de FIRES es devastador, generalmente con una alta mortalidad, regresión del funcionamiento cognitivo o secuelas neurológicas graves<sup>14</sup>.

### **Factores de riesgo o predisponentes para presentar una crisis febril**

(a) Sexo masculino, (b) edad entre 6-24 meses, (c) predisposición genética (antecedente de familiar de primer o segundo grado con CF), (d) infecciones específicas (respiratorias, urinarias, herpes virus humano tipo 6B) y asistencia a centros de cuidado diurnos, (e) nivel de fiebre alcanzado, (f) antecedentes perinatales, (g) ferropenia o anemia ferropénica<sup>1,15</sup>.

### **Estudios complementarios que se deben considerar en un paciente con una crisis convulsiva con fiebre**

#### *Punción lumbar*

Una meningoencefalitis debe ser considerada en el diagnóstico diferencial y se debe realizar una punción lumbar (PL) si el niño con una crisis con fiebre presenta síntomas o signos clínicos orientadores (alteración de la conciencia, crisis focales reiteradas, rigidez de nuca u otros signos meníngeos, abombamiento de la fontanela, petequias). Cuando se decide realizar una PL, se debe obtener concomitantemente una glicemia y un hemocultivo para determinar si tiene hipoglucorraquia

y para aumentar la sensibilidad para detectar una infección bacteriana, respectivamente. Se considera que los médicos reconocerán síntomas de meningitis en los niños mayores de 12 meses. Anteriormente, se planteaba realizar una PL a los menores de 12 meses, asumiendo que era necesaria para descartar una infección del SNC. En este sentido, en los últimos años ha habido un cambio de criterio: los datos actuales no apoyan la realización de una PL en forma rutinaria en los niños de 6-12 meses con buen aspecto general y correctamente inmunizados que presentan una CF simple<sup>2,4</sup>. Existen algunas situaciones especiales a considerar, una de ellas está relacionada con el estado de inmunización del paciente. La incidencia de meningitis ha disminuido significativamente luego de la introducción de las inmunizaciones para *Haemophilus influenzae* tipo b y para *Streptococcus pneumoniae*: la PL es una opción cuando el niño no ha sido inmunizado para estos gérmenes según el esquema de vacunación recomendado (o cuando el estado de inmunización no puede ser determinado), debido a un aumento del riesgo de meningitis bacteriana en estos casos<sup>2</sup>. Otra situación especial se produce cuando un niño tiene una CF y está recibiendo antibióticos. En esos casos, una PL es una opción porque el tratamiento con antibióticos puede enmascarar los síntomas y signos de meningitis. La evidencia es insuficiente para determinar el tipo y la duración de un tratamiento específico necesarios para enmascarar los síntomas y signos de meningitis. Por ello, la decisión en este punto debe ser tomada por el médico en forma individual<sup>2</sup>. En relación a los niños con CF complejas, las recomendaciones son menos uniformes. En una revisión del año 2013, se propone realizar una PL cuando las CF complejas se presentan en lactantes de 6-12 meses<sup>16</sup>. Sin embargo, hay evidencias recientes de que el riesgo de meningitis es muy bajo en niños con CF complejas sin otros signos orientadores a una infección del SNC. En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en París entre 839 niños con edades entre 6 meses y 5 años con CF complejas, 5 (0.7%) tuvieron una meningitis bacteriana y ninguno tuvo una encefalitis herpética. Ningún niño tuvo meningitis ni encefalitis si no tenían otros signos sugestivos de ellas. Los autores proponen limitar las PL a los pacientes con CF complejas en los cuales el examen posterior a la CF sea orientador a meningitis o encefalitis en poblaciones urbanas de niños inmunizados<sup>17</sup>.

En los niños con una CF simple, las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) establecen que en general no requieren evaluaciones adicionales y, específicamente, no tienen indicación de EEG (dado que no predice la recurrencia de CF ni el desarrollo de epilepsia posterior), estudios de sangre (la incidencia de bacteriemia en niños febriles menores de 24 meses con CF es la misma que en los niños sin CF), ni estudios neuroimagenológicos<sup>2</sup>.

### Estudios neuroimagenológicos

Las indicaciones de realizar una neuroimagen en ciertos niños con una CF es un tema controvertido. En las guías japonesas de 2015, se propone realizar una neuroimagen a aquellos a quienes se les vaya a hacer un PL<sup>4</sup>, aunque eso puede retrasar la realización de la PL. Por otro lado, se ha propuesto realizar una resonancia magnética (RM) ambulatoria sin contraste si la CF compleja fue focal o prolongada por la posibilidad de detectar edema hipocampal<sup>16</sup>. En un estudio con 226 pacientes con estatus febril, la hiperintensidad en T2 del hipocampo post-ictal se observó en 22 (10%) de los casos y se interpretó que representaría una injuria aguda que frecuentemente evolucionaba a la apariencia imagenológica de la esclerosis hipocampal. Incluso en los pacientes con estatus febriles y RM iniciales "normales", se observó un menor crecimiento de los hipocampos. Asimismo, en los pacientes con RM iniciales visualmente normales se encontró una disminución de la relación de los volúmenes de los hipocampos derecho/izquierdo, así como hipocampos inicialmente de menor tamaño en relación a los controles, lo que puede reflejar alteraciones sutiles del desarrollo de los hipocampos que pueden predisponer al estatus febril. En el 1% de los pacientes se observó una esclerosis hipocampal pre-existente. Dada la latencia entre el estatus febril y el debut de las epilepsias del lóbulo temporal, se requieren estudios de seguimientos a más largo plazo para determinar la relación entre estos hallazgos y la epilepsia del lóbulo temporal<sup>18</sup>.

### Electroencefalograma

El EEG no está indicado de rutina en los niños con CF simples dado que no es útil para predecir el riesgo de recurrencias ni de epilepsia posterior. El valor predictivo del EEG en los niños con CF complejas para el desarrollo de una epilepsia posterior es controvertido. En la Tabla 1 se resumen los datos de diferentes estudios en los cuales se analizó la relación entre el EEG y epilepsia posterior<sup>7,10,19-21</sup>. A pesar de que algunos autores concluyen que el EEG puede ser útil para determinar el riesgo de epilepsia en pacientes con crisis febriles<sup>10,19,20</sup>, los valores predictivos positivos en las poblaciones estudiadas fueron realmente bajos, entre el 3.8% -31%<sup>7,10,19-21</sup>. Esto implica que el 69%-96.2% de los pacientes con EEG patológicos no desarrollaron epilepsia. Asimismo, los *likelihood ratios* mostraron valores que indican que solo se observarían cambios pequeños entre la probabilidad de epilepsia antes y después de la realización de un EEG. Además, la determinación del "riesgo de epilepsia" definido por el EEG no implicará una conducta terapéutica diferente. Esto nos lleva a considerar los riesgos y las repercusiones del sobrediagnóstico. La incertidumbre sobre si un paciente será o no epiléptico

muchas veces resulta en nuevos estudios que, a su vez, pueden conducir a otras investigaciones por hallazgos incidentales o inespecíficos, contribuyendo a aumentar el problema del sobre-diagnóstico. La realización de estos estudios no va a tener una función preventiva ni curativa ni va a mejorar la calidad de vida. Por el contrario, puede afectarlos del punto de vista psicológico y social, y aumentará los costos de atención médica<sup>22</sup>. Por lo tanto, a pesar de que diferentes autores proponen realizar un EEG para el estudio de los pacientes con CF complejas, consideramos que el balance entre riesgos y beneficios no apoya la realización de dicho estudio.

### Pronóstico

Las CF simples tienen un pronóstico bien definido: se consideran eventos benignos con un excelente pronóstico. No hay ninguna evidencia de un riesgo aumentado de mortalidad, déficits motores o retardo mental. En el seguimiento a largo plazo, el riesgo de epilepsia después de una CF simple solo es levemente superior al de la población en general. El principal riesgo asociado con una CF simple es el de recurrencia que se presenta en un tercio de estos niños (23-42%)<sup>2,7</sup>. Frente a una primera CF, se consideran factores de riesgo de recurrencia: (a) edad < 18 meses, (b) antecedentes familiares de CF, (c) duración de la fiebre < 1 hora, (d) menor temperatura en el momento de la crisis. El tipo de crisis (simple vs. compleja) no modifica el riesgo de recurrencia<sup>11</sup>. Los pacientes con un estatus febril tienen un riesgo aumentado de presentar otros estatus febriles, sugiriendo una predisposición de los niños con crisis iniciales prolongadas para presentar recurrencias prolongadas. Cualquier alteración en la RM basal aumentaría el riesgo de recurrencias<sup>23</sup>.

El riesgo de epilepsia depende de si fue una CF simple ( $\approx$  1-2%) o compleja ( $\approx$  5-10%). Dentro de las características de las CF complejas, el carácter focal es el factor que más aumentaría el riesgo de epilepsia. También aumentaría el riesgo de epilepsia la edad de inicio de las CF (mayor de 36 meses), los antecedentes familiares de epilepsia, y haber presentado 4 o más crisis febriles<sup>7</sup>. El riesgo de mortalidad o de secuela motora asociadas con CF es extremadamente bajo<sup>1</sup>.

El riesgo de esclerosis mesial temporal es motivo de amplia controversia. Algunos estudios consideran que una crisis febril prolongada es el resultado de una alteración previa en el hipocampo<sup>24</sup>, mientras que otros proponen la hipótesis de que una crisis prolongada puede provocar una injuria a nivel hipocampal<sup>25</sup>. El rol de la RM y del EEG en niños con estatus febril para predecir una esclerosis mesial temporal no está definido. Como vimos, las RM realizadas después de un estatus febril pueden mostrar alteraciones del hipocampo. La incidencia de estas alteraciones en los estudios publicados varía del 2%-64%. Esta

TABLA 1.– Valor del EEG como prueba diagnóstica para determinar el riesgo de epilepsia posterior a una CF

Autor (año) Prospectivo vs. retrospectivo País del estudio	Pacientes (% CFC)	EEG	Seguimiento	% de epilepsia	VPP	Sens.	Espec.	LR(+) *	LR(-) *
Kanemura H <sup>19</sup> (2012) Retrospectivo Japón	119 (17% CFC)	7-20 días	Todos los pacientes > 4 años	7.5%	23%	66%	82%	3.67	0.41
Pavlidou E <sup>7</sup> (2013) Prospectivo EE.UU.	501 (% NE)	7-10 días	5.3 años (2.5-8.5)	5.4%	3.8%	15%	79%	0.71	1.08
Wo SB <sup>20</sup> (2013) Retrospectivo Rep. Corea	123 (50% CFC)	< 20 días	$\alpha$	9.8%	25%	82%	76%	3.4	0.23
Kim H <sup>10</sup> (2013) Retrospectivo Rep. Corea	183 (100% CFC)	14-21 días	6.1 años (2.5-8.0)	12%	31%	50%	85%	3.3	0.59
Harini C <sup>21</sup> (2015) Retrospectivo EE.UU.	154 (100% CFC)	Mediana: 3 días (0-131 días)	6.3 años (IQR: 3.8-10.4)	13%	19%	20%	93%	2.88	0.86

CFC: crisis febriles complejas; EEG: electroencefalograma; VPP: valor predictivo positivo del EEG;

Sens.: sensibilidad; Espec.: especificidad; LR(+): likelihood ratio positivo; LR(-): likelihood ratio negativo; IQR: rango inter-cuartiles

Autor (= primer autor) y año (= año de publicación), prospectivo o retrospectivo, país donde se realizó el estudio

Pacientes (% CFC) = número de pacientes incluidos (% de pacientes con CF complejas); NE = no especificado

EEG = días post-crisis febril cuando se realizó el EEG

Seguimiento = tiempo de seguimiento a partir de la primera CF para evaluar el desarrollo de epilepsia: promedio (rango),

$\alpha$ : 26.4  $\pm$  19.6 en los pacientes con EEG alterado, 15.3  $\pm$  6.6 en los pacientes con EEG normal, IQR (rango inter-cuartiles)

% de epilepsia = prevalencia de epilepsia en la población estudiada.

\* Interpretación de los valores de LR:

- LR de 0.5 a 1 o de 1 a 2 implican una pequeña variación en la probabilidad pre-prueba, rara vez importante
- LR de 0.2 a 0.5 o de 2 a 5 implican cambios pequeños (pero a veces importantes) entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba
- LR de 0.1 a 0.2 o de 5 a 10 implican cambios moderados entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba.
- LR < 0.1 o > 10 implican cambios grandes y concluyentes entre la probabilidad pre-prueba y la probabilidad post-prueba.

variabilidad puede depender del tiempo transcurrido entre el estatus febril y la RM, de la población de pacientes y del tipo de secuencia en RM (T2 o difusión). En relación al EEG, cuando se realiza en los 3 días siguientes al estatus febril, puede mostrar enlentecimiento focal, atenuación o descargas epilépticas. Se necesitan estudios a largo plazo para clarificar si estos hallazgos en RM y EEG realizados durante el período agudo tienen valor en predecir el inicio de una epilepsia témporo-mesial<sup>4</sup>.

## Tratamiento

Las CF pueden provocar un alto grado de estrés y ansiedad en los padres y en los propios pacientes. Es muy importante la educación y el apoyo emocional que se les pueda brindar para minimizar estos efectos y las repercusiones psicosociales negativas que afectan su calidad de vida<sup>26,27</sup>. La educación en salud de las familias incluye: (a) informar con detalle las características de las crisis febriles: incidencia,

relación con la edad, posibilidad de recurrencia, riesgo prácticamente nulo de daño o secuela cerebral, diferencias con la epilepsia, riesgo bajo de desarrollar posteriormente una epilepsia, evolución benigna en relación al neurodesarrollo; (b) educación sobre los primeros auxilios para manejarse frente a posibles recurrencias, incluyendo la posibilidad de administrarle diazepam intra-rectal 0.5 mg/kg y procurar atención médica si la crisis dura más de 10 minutos o no cesa con el tratamiento, o si presenta crisis reiteradas o focales (incluyendo parálisis postictal) o una alteración de la conciencia prolongada postictal<sup>3</sup>. Los tratamientos para frenar una crisis en agudo incluyen los benzodicepinas (diazepam intra-rectal o intravenoso, midazolam nasal (0.2 mg/kg), bucal (0.4-0.5 mg/kg), intramuscular, lorazepam intravenoso), prestando atención a la posibilidad de depresión respiratoria<sup>4</sup>.

La decisión de tratar o no con fármacos anticonvulsivantes a un niño con una CF requiere de una evaluación de los potenciales beneficios y riesgos de cada tratamiento<sup>28</sup>. La AAP considera que el tratamiento continuo con fenobarbital, primidona o ácido valproico y el tratamiento intermitente durante las enfermedades febriles con diazepam son efectivos en reducir el riesgo de reiteración de CF simples<sup>29</sup>.

Los riesgos de los principales efectos secundarios son: en el caso del ácido valproico: hepatotoxicidad potencialmente fatal, plaquetopenia, pérdida o ganancia de peso, trastornos gastrointestinales, pancreatitis, etc.; fenobarbital y primidona: reacciones de hipersensibilidad, irritabilidad, hiperactividad, somnolencia, trastornos del sueño, etc.; diazepam intermitente: letargia, somnolencia, ataxia, enmascaramiento de síntomas de una infección del SNC, etc.<sup>29</sup>.

Para los niños con una o más CF simples, dado que los riesgos de efectos secundarios sobrepasan los riesgos (menores) de las CF simples, no se recomiendan ni tratamientos anticonvulsivantes continuos (fenobarbital, ácido valproico) ni intermitentes (diazepam)<sup>26,29</sup>.

En una revisión publicada recientemente en Cochrane, se concluye que los niños tratados con diazepam intermitente o fenobarbital continuo presentan una disminución de la tasa de recurrencias de CF. Ambos fármacos producen efectos adversos leves a moderados en hasta el 30% de los que lo reciben. Sin embargo, dado que la evolución de los niños con CF es buena, independientemente de si sus CF son prevenidas exitosamente o no, solamente son esperables beneficios de corto plazo con el tratamiento y deben balancearse contra los posibles efectos adversos relacionados con los fármacos. Para enfatizar este punto, los autores señalan que tendrían que tratarse 100 niños con CF, ya fuera con diazepam intermitente o con fenobarbital continuo, para evitarle a 10 niños una recurrencia, al mismo tiempo que 33 sufrirían efectos indeseados. En dicha revisión establecen que no se han demostrado beneficios con fenitoína, ácido valproico, piridoxina,

fenobarbital intermitente o antipiréticos. En un estudio, el uso de clobazam intermitente mostró beneficios en el seguimiento a los 6 meses pero los resultados pueden ser difíciles de replicar y extrapolar. La suplementación con zinc no mostró beneficios. Los autores concluyen que no se puede recomendar ni el tratamiento continuo con fármacos antiepilépticos ni el intermitente con fármacos antiepilépticos o antipiréticos<sup>28</sup>.

Las guías japonesas para el manejo de las CF proponen utilizar diazepam intermitente profiláctico en niños con riesgo de estatus febril (indicándose a aquellos que hayan presentado una CF prolongada), con CF reiteradas o con alto riesgo de recurrencias, que lo definen a partir de la presencia de dos de los siguientes factores de riesgo: (a) crisis focales o repetidas en 24 horas, (b) alteración neurológica preexistente o retraso del desarrollo, (c) historia familiar de CF o de epilepsia, (d) edad menor a los 12 meses, (e) crisis en la primera hora de inicio de la fiebre, (f) crisis que ocurren con una temperatura corporal menor a 38 °C. También tienen en cuenta el grado de ansiedad de las familias y las circunstancias médicas individuales en la indicación de diazepam profiláctico<sup>4</sup>. La AAP también considera la posibilidad de tratamiento con diazepam intermitente cuando la ansiedad de los padres relacionada con las CF sea muy grave<sup>29</sup>. El tratamiento con antipiréticos puede mejorar el confort pero no reduce el riesgo de reiteración de CF<sup>29</sup>.

Finalmente, hay casos en los cuales se puede considerar la posibilidad de utilizar fármacos antiepilépticos continuos cuando un niño presenta crisis prolongadas o repetidas a pesar del uso de diazepam en agudo o profiláctico, respectivamente<sup>4</sup>.

**Conflictos de interés:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Seinfeld S, Shinnar S. Febrile seizures in Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell MI (eds) in Swaiman's Pediatric Neurology-Principles and Practice, 6th ed, Edinburgh: Elsevier Inc., 2017, p 1250-6.
- Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.
- Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 1): 2-6.
- Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017; 39: 2-9.
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
- American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the

- child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769-72.
7. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; 54: 2101-7.
  8. Zeballos J, Cerisola A, Pérez W. Primera convulsión febril en niños asistidos en un servicio de emergencia pediátrica. *Arch Pediatr Urug* 2013; 84: 18-25.
  9. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al.; FEBSTAT Study Team. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011; 70: 93-100.
  10. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013; 105: 158-63.
  11. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371-8.
  12. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Bruncklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017; 58: 1807-16.
  13. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology* 2017; 89: 1210-9.
  14. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): atate of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018; 59: 745-52.
  15. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: SC10-3
  16. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol* 2013; 28: 762-7.
  17. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, et al. Do all children who present with a complex febrile seizure need a lumbar puncture? *Ann Emerg Med* 2017; 70: 52-62.
  18. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al.; FEBSTAT Study Team. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014; 75: 178-85.
  19. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012; 34: 302-7.
  20. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, Sung TJ, Lee KH, Kim SK. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev* 2013; 35: 307-11.
  21. Harini C, Nagarajan E, Kimia AA, et al. Utility of initial EEG in first complex febrile seizure. *Epilepsy Behav* 2015; 52 (Pt A): 200-4.
  22. Parmar MS. A systematic evaluation of factors contributing to overdiagnosis and overtreatment. *South Med J* 2016; 109: 272-6.
  23. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, et al.; FEBSTAT study team. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2016; 57: 1042-7.
  24. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia* 2006; 47: 1493-8.
  25. McClelland S, Dubé CM, Yang J, Baram TZ. Epileptogenesis after prolonged febrile seizures: mechanisms, biomarkers and therapeutic opportunities. *Neurosci Lett* 2011; 497: 155-62.
  26. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103:1307-9.
  27. Shinnar RC, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al.; FEBSTAT Study Team. Parental stress, pediatric quality of life, and behavior at baseline and one-year follow-up: Results from the FEBSTAT study. *Epilepsy Behav* 2017; 69: 95-9.
  28. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003031.
  29. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008; 121: 1281-6.