

## Trabajo Original

# Crisis febriles. Experiencia de 10 años aplicando Guía Práctica Clínica. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, 2004-2013.

Dr. Javier Escobari Cardozo<sup>1</sup>, Dres. Maritza Carvajal, Marisol Avendaño, Juan Enrique González, Raquel Gaete<sup>2</sup>, Dr. Alex Espinoza<sup>3</sup>, Dr. José Martínez<sup>4</sup>, Dra. Marcela Cancino<sup>5</sup>.

## ABSTRACT

*Simple febrile seizures are harmless, complex partial rarely. Simple does not require further study. A review of medical history and EEG Complex febrile seizures is required. 1260 cases of febrile seizures sent from Primary Care to Unit Neurology Hospital Exequiel Gonzalez Cortes, Santiago de Chile, are reviewed. Factors for seizure recurrence and prognosis of epilepsy were analyzed. Febrile seizures occur more frequently early hours of high fever.*

**Key Words:** Febrile seizures, febrile convulsions, fever.

## RESUMEN

Las crisis febriles simples son inofensivas, las parciales complejas rara vez. Las simples no requieren mayor estudio. Las complejas ameritan una revisión de los antecedentes y un EEG. Se revisan 1260 casos de crisis febriles enviados desde Atención Primaria a la Unidad de Neurología del Hospital Exequiel González Cortés, Santiago de Chile. Se analizan los factores de recurrencia de crisis y pronósticos de epilepsia. Destaca que las crisis febriles se presentan más frecuentemente las primeras horas de elevada la fiebre.

**Palabras claves:** Crisis febriles, convulsiones febriles, fiebre.

## INTRODUCCIÓN

Las crisis febriles son los eventos paroxísticos asociados a fiebre, más comunes de la infancia. Estudios en países desarrollados indican que el 2 a 5%

del total de niños experimentan una crisis febril antes de los 5 años de edad (Stafstrom, 2002). En la población japonesa, la tasa de incidencia es algo mayor, de un 6-9% (Tsuboi, 1984; Bird, 1987).

La Liga internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define crisis febril: "Crisis epiléptica en la infancia, después de un mes de edad, en relación a cuadro febril, no causada por infección del SNC, sin antecedentes de crisis neonatales o crisis anterior no provocada o sintomática" (Berg, 2010).

En otras palabras una crisis febril es una descarga neuronal excesiva, en paciente febril, menor de 5 años, en ausencia infecciones, u otras noxas que estén produciendo injuria del SNC. Es entonces, un síndrome benigno, con relación genética, expresable en pacientes febriles con cerebro inmaduro.

Es frecuente encontrar en estos pacientes antecedentes familiares de crisis febriles. Se ha reconocido que hay un componente genético importante. Seis loci de susceptibilidad FS se han identificado en los cromosomas 8q13-q21 (FEB1), 19p (Feb2), 2q23-q24 (Feb3), 5q14-P15 (FEB4), 6q22-q24 (Feb5) y 18p11 (FEB6). (Nakajama 2006).

Además, las mutaciones en los canales de sodio dependientes de voltaje Alpha-1, alpha-2 y beta-1 genes de la subunidad (SCN1A, SCN2A y SCN1B) y el receptor de GABA<sub>A</sub>, gen de la subunidad -Y-2 (GABRG2) han sido identificados en las familias con un subconjunto clínico denominado "epilepsia generalizada con crisis febril plus (GEFS +)". (Nakajama 2006).

Esta predisposición genética subyacente, implica la posibilidad de participación de genes necesarios para la regulación de citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias [interleucina (IL) -1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)], que participan en el proceso de regulación de las respuestas febriles.

1. Neuropediatra operador los 10 años.
2. Neurólogos Infantiles integrantes del Programa de Epilepsia.
3. Residente de Neurología USACH.
4. Residente Pediatría Universidad de Chile.
5. Residente Neurología Pediátrica USACH.

Recibido: 15/09/14. Aceptado: 28/09/14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Las citoquinas son proteínas secretadas inducibles, que median la comunicación intercelular entre el sistema nervioso e inmune. La fiebre es una respuesta multifásica de elevación y descenso de la temperatura corporal, regulada por centros termorreguladores localizados en el área preóptica del hipotálamo. La inducción de la fiebre está mediada por la liberación de citoquinas pirogénicas tales como TNF, IL-1, IL-6, y los interferones en el torrente sanguíneo en respuesta a los pirógenos exógenos. IL-6 es un citoquina pleiotrópica con una amplia gama de actividades biológicas en la regulación inmune, hematopoyesis, inflamación, la oncogénesis y también una fuerte relación con la excitabilidad neuronal que explica un bajo umbral para desencadenar una crisis. (Shahrokhi 2014).

Por lo tanto, no se considera a las crisis febriles como una epilepsia verdadera, sino más bien como un síndrome especial gatillado por fiebre edad dependiente, en un rango típico de 6 meses a 6 años.

El pronóstico en general es muy bueno, pero con un mayor riesgo de desarrollar crisis afebriles. (Hesdorffer y Hauser, 2002).

Las crisis febriles simples (única durante el episodio febril, generalizadas, de menos de 10 minutos) no repercuten en el desarrollo neurocognitivo y motor. No requieren ningún estudio diagnóstico.

Las crisis febriles complejas (semiología focal y que dura más de 10 minutos, más de un episodio durante el mismo evento febril), requieren una historia clínica más detallada, electroencefalograma y eventual neuroimagen debido a un mayor porcentaje de causas detectables subyacentes y un leve mayor riesgo para el desarrollo posterior de la epilepsia.

La hospitalización para el estudio de crisis febriles simples y recurrentes no procede, especialmente si no son prolongadas y cesan fácilmente con tratamiento farmacológico agudo.

El estado epiléptico febril es el tipo más grave de crisis febril compleja. Se lo ha relacionado con epilepsia del lóbulo temporal. Se consideran factores de riesgo para epilepsia: menor edad, fiebre baja, y fiebre persistente.

Los factores pronósticos de epilepsia anteriormente

reconocidos, y que son los que tenemos en nuestra ficha son: epilepsia familiar, crisis febril compleja, examen neurológico alterado y status.

En relación a diagnósticos diferenciales considerar infecciones del S.N.C., especialmente en menores a 18 meses, en los que la etiología de la fiebre no está suficientemente clara (meningitis, encefalitis). Con el delirio febril, escalofríos o estremecimientos febriles recordar que en todos estos procesos no se pierde la conciencia. Con la Epilepsia Mioclónica Severa Infantil o Síndrome de Dravet. Entidad que suele partir con crisis febriles frecuentes, prolongadas y focales. Difícil de diferenciar en los estadios precoces. Con encefalopatías agudas de origen no determinado y con Intoxicaciones medicamentosas. (Rufo, 2008).

El manejo de las crisis febriles simples mediante Guías de Práctica Clínica en APS es fácil de implementar, en cambio el manejo de las crisis febriles complejas debe ser individualizado, y efectuado por neurólogo infantil.

La Unidad de Neurología del Hospital Dr. Exequiel González Cortés el año 2003 elabora una Guía de Práctica clínica para el manejo de esta patología centrándose en optimizar el diagnóstico, manejo, educación y derivación a la Atención Primaria de Salud, así como identificar aquellos pacientes que requieran un diagnóstico de subgrupos clínicos o diagnósticos diferenciales.

Respecto a la terminología: Se sugiere usar "Crisis Febril", no "Convulsión febril", por obsolescencia del término anterior, recordando que no son necesariamente convulsivas.

#### **Respecto a tratamiento y conducta:**

1. Se da prioridad a educación y manejo de la fiebre. Los antipiréticos no previenen las crisis febriles propiamente tal.
2. Se indica profilaxis solo a las Crisis Febriles prolongadas (+ de 10 minutos). Diazepam rectal (0,5 mg/kg) 2 dosis, el 1er día de fiebre.
3. Ácido Valproico (25 mg/kg/día), en los casos de Crisis Febriles prolongadas, iniciadas sin que la madre se percatará de fiebre previa. Objetivándose sólo al momento del evento.

**Experiencia 2004-2014**

Como medida de optimizar y gestionar las necesidades de demanda en salud, se planifica un día mensual para atender a estos pacientes por un mismo neurólogo. El año 2004, se inicia la aplicación de esta Guía de Práctica Clínica en Niños con Crisis Febriles a Pacientes provenientes del área de atención asignada al HEGC (Santiago Sur). Enviados desde el nivel primario, consultorios sectoriales o Servicio de Urgencia de nuestro hospital.

El médico aplica una ficha semiestructurada con énfasis en factores pronósticos de recurrencia para crisis febriles y/o epilepsia y maneja diagnóstico y tratamiento de acuerdo a guía de práctica clínica revisada.

Previo a la atención médica, la enfermera explica que es una crisis epiléptica, una crisis febril, como reconocerlas y la actitud a tomar, al verse ante estas, con un sistema de preguntas respuestas, enseña el modo de tomar temperatura, luego su interpretación, que acciones realizar, desmitifica creencias y ubica en el lugar correcto la preocupación de la familia.

Una vez al año se realiza capacitación a los profesionales del nivel primario, en los cuales se incluye este tema. Informando novedades y conducta actual, a la luz de publicaciones, en Medicina Basada en la Evidencia.

De este modo, se resta presión a la demanda asistencial, y manteniendo la opción de envío de esos pacientes a la Unidad de Neurología.

Se diseña una base de datos con la información en forma prospectiva en Excel y se correlaciona con la base de datos del programa de epilepsia del hospital.

Se presenta como un todo los datos obtenidos en tres revisiones.

**Del año 2004 al 2013, con un N° de 1.260 casos.**

Enero 2004 – Julio 2006: 270 casos.  
(Dr. Alex Espinoza, residente de Neurología).

Agosto 2006 – diciembre 2008: 531 casos  
(Dr. José Martínez, residente de Pediatría)

Enero 2009 – diciembre 2013: 459 casos  
(Dra. Marcela Cancino, residente Neurología Infantil)

**Total: 1.260 casos**

Edad promedio primera CF: 18 meses

CCFF recurrentes (más de una): 56%

Simple: 52%

Complejas: 68%

CCFF simples: 64%

Complejas: 36%

Repetidas en el día: 42%

Duración mayor a 15 minutos: 48%

Parciales: 23%

CCFF prolongadas (duración mayor a 15 minutos): 17%

Momento de presentación de la CF en relación al inicio de la fiebre.

Antes de 1 hora: 34%

< 3 horas: 64,7%

< 6 horas: 76%

< 12 horas: 86%

< 24 horas: 90,8%

24 horas: 9,2%

Factores pronósticos de epilepsia pesquisados: 45%  
(CF compleja, epilepsia familiar, examen físico alterado, status)

De las CCFF sucedidas después del primer día de fiebre, 20% evolucionó a epilepsia (crisis afebriles).  
(Barassi, 2014, residente de Neurología Infantil)

Sin factores pronósticos de recurrencia: 8,1%

Factores pronósticos de recurrencia

Precocidad: 78%

Fiebre baja (< 38,5° Axilar o 39° Rectal): 30%

Crisis febril familiar: 29%

Menor de 1 año: 24%

(Cancino, 2013, sobre 361 casos)

Mayores de 5 años: 3%

Examen neurológico normal en 96,7%

En relación a Factores Pronósticos de Recurrencia en crisis febriles, el más frecuentemente detectado es la precocidad de la crisis respecto al inicio de la fiebre (78%). Si bien la literatura internacional cita este factor de pronóstico de recurrencia, no explicita tiempos que definan la precocidad. Arbitrariamente se decide establecer como 6 horas el tiempo límite para calificar la precocidad de la crisis febril. Se modifica la ficha tipo, introduciendo en las variables posibles la precisión en el tiempo de presentación de la crisis febril: Menos de 6 horas, 6-12 horas, 12 a 24 horas, 2do, 3er día y más del 3er día.

En siguiente revisión 2 años después, con 531 casos, se confirma la "precocidad de la Crisis Febril" como el factor pronóstico de recurrencia más frecuente y que el 90% de las Crisis febriles suceden el primer día de fiebre. Este análisis permite descomponer el momento de presentación de la CF: 90% el primer día, 70% en las primeras 6 horas y 49% en la primera hora. Situación consistente que respalda la decisión de indicar profilaxis (cuando procede), sólo el primer día de la fiebre. Más aún, permite indicar sólo una dosis de diazepam rectal. Ya que este cubre 8 horas, tiempo en el cual se produce el 76% de las crisis febriles.

En forma adicional con la aplicación Guía de Práctica Clínica se disminuye considerablemente la cantidad de niños que se medicaban por largo tiempo. Se indica diazepam rectal sólo en los casos de Crisis Febriles prolongadas, lo que permite acotar más aún esta indicación, quedando sólo una dosis, con disminución de costos del tratamiento. El mismo hecho permitió instruir en la docencia y en los médicos del Servicio de Urgencia, la relevancia de Crisis Febriles que aparecen más allá del primer día. Demostramos estadísticamente que las Crisis Febriles idiopáticas se dan (90,8%) el primer día.

Si la crisis febril aparece después del primer día de fiebre, deben plantearse diagnósticos diferenciales como encefalitis o crisis que estén expresando alguna alteración estructural previa subyacente o alteración metabólica y/o a nivel de agentes participantes en el equilibrio de la membrana neuronal. Ese solo elemento permitió sospechar y muchas veces confirmar luego, injurias vitales y desbalances hidro electrolíticos, especialmente en gastroenteritis.

En revisiones previas, se confirma que la posibilidad de hacer epilepsia posteriormente, en estos

pacientes, es similar a la población general, 2 a 4%.

Al correlacionar base de datos de Crisis febriles y Epilepsia se encuentra que la incidencia de epilepsia en pacientes que tuvieron crisis febril después del primer día de fiebre, se eleva a 20%. Al no encontrar injuria aguda, en pacientes con Crisis febril más allá del primer día, la epilepsia es una alternativa a considerar (5 veces más frecuente que en el resto de casos). Dato no encontrado en publicaciones internacionales recientes.

Todas las revisiones de la casuística realizadas han permitido ajustar repetidamente ficha semiestructurada para la obtención de datos.

Inicialmente consideramos Crisis febril precoz, aquella que ocurre en las primeras 6 horas. En un primer cambio de formato de la ficha, introdujimos: "antes" de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, o días siguientes.

La última revisión de un total de 459 pacientes 90,8% la crisis febril ocurre en el primer día, en un 86% en las primeras 12 horas, en un 76% en las 6 horas, en un 64,7% antes de 3 horas y en un 35% en la primera hora. Elemento muy importante a considerar en la educación a las madres.

Actualmente se ha observado que la ficha semiestructurada no discrimina si la crisis ocurrió antes de 1 hora de elevada la temperatura o si la Crisis febril ocurre simultánea al ascenso de la temperatura. Estos datos se afinarán y se informaran a futuro.

## DISCUSIÓN

Las crisis febriles en general, son una patología autolimitada e inofensiva en la gran mayoría de los casos. Con la aplicación de la Guía de Práctica Clínica, los últimos 10 años, las crisis no se han tratado farmacológicamente salvo excepciones, sin variación alguna en el pronóstico de estos pacientes confirmando en nuestra población su naturaleza benigna.

El factor pronóstico de epilepsia más frecuente es la crisis febril compleja. Siendo la repetición de crisis el mismo día el mayormente pesquisado (47%), seguido por episodio de más de 15 minutos (44%) y luego el ser parcial (29%). Crisis febriles simples 63%, complejas 37%.

Diferentes estudios prospectivos de cohortes, en niños con crisis febriles, cifran un riesgo global de posterior epilepsia en 2 a 7%. El riesgo de desarrollar epilepsia después de una crisis febril, es mayor entre los 0 y 14 años, que en edades siguientes (Nelligan, 2012).

La posibilidad de hacer epilepsia en pacientes con crisis febriles es la misma que el resto de la población. La posibilidad de epilepsia posterior, en Crisis febriles ocurridas después del primer día de fiebre, en cambio se cuadruplica en nuestros pacientes, lo que amerita estudio y seguimiento.

Luego de la revisión de 459 casos, la precocidad de la crisis versus el inicio de la fiebre, es notoriamente, el factor pronóstico de recurrencia más frecuente, 78%.

El 91% de las Crisis febriles ocurren el primer día. 86% antes de 12 horas, 76% antes de seis, 65% antes de tres y 35% en la primera hora.

#### COMENTARIO FINAL

Las crisis febriles son una de las causas más frecuentes de consulta al pediatra o neurólogo infantil, Su patogenia es multifactorial y se basa, probablemente, en las interacciones entre varios factores incluyendo las características individuales y la susceptibilidad familiar, la modulación de la respuesta inmune, regulación de la excitabilidad neuronal y agentes exógenos.

De especial importancia es la actitud médica que debe adoptar el clínico ante una crisis sucedida más allá del primer día. Así como toda crisis febril en un niño menor de un año es una meningitis mientras no se demuestre lo contrario (P.L.), ahora propiciamos que toda Crisis febril posterior al primer día es de causa orgánica mientras no se demuestre lo contrario (infecciosa, hidro electrolítica, metabólica, lesional, u otras).

El avance en el estudio genético no es alternativa para nuestros recursos. Si tenemos pendiente avanzar en temas necesarios de esclarecer y respaldar con cifras, la clínica y el diagnóstico diferencial.

Esta experiencia de 10 años ha permitido organizar la demanda en la Unidad de Neurología, liberar horas médicas en el nivel primario y en el nivel se-

cundario, para atender otras patologías neurológicas más complejas, Altamente relevante haber demostrado que el 90% del crisis febriles sucede el primer día, y especialmente en las primeras horas. Se demuestra que las CCFF después del primer día cuadruplican la posibilidad de crisis afebriles posteriores. Corroboramos la evolución satisfactoria sin profilaxis.

Queda pendiente demostrar dos suposiciones por ahora percibidas, aún no objetivadas: crisis febriles después del 1er día exigen plantear otra causa, y demostrarlo. Y CCFF repetidas (más de 3) son factor pronóstico de epilepsia. Sobre ambos temas hay trabajos en fase de elaboración.

Para el equipo lo más relevante de esta experiencia, es la relación establecida con la Atención Primaria de Salud y el aporte a la Salud Publica de nuestro hospital.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685.
2. Bird, T.D., 1987. Genetic considerations in childhood epilepsy. *Epilepsia* 28 (Suppl. 1), S71–S81.
3. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. 2007 Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007 Oct;30(10):490–6. Epub 2007 Sep 25. Review. Erratum in: *Trends Neurosci.* 2007 Dec;30(12):611.
4. Engel Jr., J., 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42, 796–803.
5. Mittal R. 2014 Recent advances in febrile seizures. *Indian J Pediatr.* 2014 Sep;81(9):909–16. doi: 10.1007/s12098-014-1532-2. Epub 2014 Aug 8.
6. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC, O'Hara K, Nordli DR Jr, Frank LM, Gallentine W, Moshé SL, Pelllock JM; FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):388–95. doi: 10.1111/epi.12526.

- Epub 2014 Feb 6.
7. Nakayama, J., Hamano, K., Noguchi, E., Horiuchi, Y., Iwasaki, N., Ohta, M., Nakahara, S., Naoi, T., Matsui, A., Arinami, T., 2003. Failure to find causal mutations in the GABA(A)-receptor gamma2 subunit (GABRG2) gene in Japanese febrile seizure patients. *Neurosci. Lett.* 343, 117–120.
  8. Nakayama, Arinami, T., 2006. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Research* 70S (2006) S190–S198.
  9. Neligan A, Bell GS, Giavasi C et al (2012). Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology* 78: 1166–1170.
  10. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, Annegers JF, el-Radhi AS, Habbema JD, Derksen-Lubsen G, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994 Apr;124(4):574-84.
  11. Hirtz DG, Nelson KB. The natural history of febrile seizures. *Annu Rev Med.* 1983;34:453-71. Review.
  12. Rufo M. (2008) Crisis febriles en Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría.
  13. Stafstrom, C.E., 2002. The incidence and prevalence of febrile seizures. In: Baram, T.Z., Shinnar, S. (Eds.), *Febrile Seizures*. Academic Press, San Diego, pp. 1–25.
  14. Shahrokhi A, Zare-shahabadi A, Soltani S, Reza Ashrafi M, Zoghi, Seyed S Hosseini A, Heidari M Yaghmaei B, Pourakbari B, Rezaei N, (2014,) Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures, *journal of neurological sciences* 342 2014 25-28.
  15. Tsuboi, T., 1984. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 34, 175–181.
  16. Clinical Practica Guidelines. *Epilepsy in Adults*. Singapore Epilepsy Society. Jan 2007.
  17. *The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. National Institute for clinical excellence (NHS). October 2004.
  18. *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National Clinical Guidelines*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. April 2003.
  19. Grupo Normativo en Epilepsia, Ministerio de Salud, Guía de Práctica Clínica: “Epilepsia No Refractaria en Personas desde 1 año y menores de 15 años de edad”, Ministerio de Salud, 2005, GES, Decreto Ley N° 170 del 26 de Noviembre del 2004, publicado en el Diario Oficial, Guía Clínica Epilepsia en el Niño: MINSAL, 2008. Ministerio de Salud Santiago Chile.