

Convulsiones febriles

La convulsión febril es el tipo más común de trastorno convulsivo de la infancia, se revisan las evidencias científicas acerca de la clínica y tratamiento actuales.

Autor: Sajun Chung Fuente: Korean J Pediatr 2014; 57 (9): 384-395 <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2014.57.9.384> Febrile seizures

Desarrollo

Introducción

La convulsión febril (CF) es el tipo más común de trastorno convulsivo de la infancia, que ocurre a una edad específica, se asocia con fiebre de 38°C o superior, y se presenta sin evidencia de ninguna enfermedad causal definida, como infecciones del sistema nervioso central (SNC) o alteraciones metabólicas. La mayoría de los casos de CF son benignos y auto-limitados, y en general, **no está recomendado el tratamiento**.

La CF ha sido definida de manera diferente por el Instituto Nacional de Salud (INS), la Liga Internacional contra la Epilepsia (conocida como ILAE), y la Academia Americana de Pediatría (AAP).

El INS (1980) definió a la CF de la siguiente manera: descarga eléctrica excesiva, repentina, y anormal de las neuronas (materia gris) que se propaga por los procesos neuronales (sustancia blanca) para afectar un órgano final de manera clínicamente mensurable, que ocurre en la infancia o la niñez, generalmente entre los 3 meses y los 5 años de edad, y que se asocia con fiebre, pero sin evidencia de infección intracraneal o causa definida.

La ILAE (1993) definió a la CF como una convulsión que ocurre en la infancia después del mes de vida, asociada con una enfermedad febril no causada por infección del SNC, sin convulsiones neonatales anteriores o ataque previo no provocado, y que no cumple los criterios de otras convulsiones sintomáticas agudas.

Más recientemente, la AAP (2008) definió la CF como una convulsión que ocurre en niños febriles de entre 6 y 60 meses de edad y que no tienen infección intracraneal, alteración metabólica, o historia de convulsión afebril.

La CF se considera un "**síndrome**" porque cumple varias características que son similares entre los niños afectados:

- (1) la CF generalmente ocurre dentro de un rango de edad restringido.
- (2) la mayoría de los niños con CF muestran un desarrollo neurológico y estructural normal después del episodio.
- (3) la CF no está asociada con anomalías estructurales o del desarrollo en el cerebro, aunque la existencia de dicha patología puede realzar la susceptibilidad a las CF.

Alteraciones genéticas, comorbilidades (nacimiento prematuro, retraso del crecimiento fetal), y factores de riesgo ambientales (exposición a la nicotina intraútero, o uso de antihistamínicos) pueden aumentar el riesgo de CF, además del factor edad.

CF simples y complejas - Definición / terminología

Niños con convulsiones con fiebre, ambas con causas definidas, tienen "convulsiones CON fiebre" más que "convulsiones febriles"

Livingston y col. introdujeron por primera vez el término "convulsión febril simple" y "ataque epiléptico precipitado por fiebre" para designar dos grupos en función de la edad de inicio, las características de las convulsiones, los hallazgos en el electroencefalograma (EEG), la frecuencia de las convulsiones, y los factores genéticos.

"Las convulsiones febriles" se pueden distinguir racionalmente de las "**convulsiones con fiebre**". Estas últimas incluyen cualquier convulsión en un niño con fiebre de cualquier causa. Por lo tanto, los niños con convulsiones y fiebre, ambas con causas definidas tales como infecciones del SNC o trastornos neurológicos evidentes, tienen "**convulsiones con fiebre**" más que "convulsiones febriles".

Recientemente, los médicos han comenzado a clasificar a las CF como **simples o complejas**.

Simple: La CF **simple** se define como generalizada, dura menos de 15 minutos, comprende una actividad tónico-clónica generalizada sin un componente focal, y sin recurrencia dentro de las 24 horas o dentro de la misma enfermedad febril.

Compleja: La CF compleja o complicada se define como aquella que exhibe una o más de las siguientes características:

- (1) características inicialmente parciales o focales.
- (2) duración prolongada de más de 15 minutos.
- (3) convulsión febril recurrente dentro de las 24 horas del primer episodio.
- (4) asociación con alteraciones neurológicas postictales, como paresia de Todd.

Incidencia y prevalencia

Las CF ocurren en el 2% al 5% de los niños de 6 meses a 5 años de edad. El pico de incidencia se produce aproximadamente a los 18 meses de edad y es baja antes de los 6 meses o después de los 3 años de edad. En general, la incidencia de las CF disminuye notablemente después de los 4 años de edad (y esta condición rara vez ocurre en niños mayores de 7 años).

Las CF ocurren con mayor frecuencia en la población asiática, afectando al 3,4% - 9,3% de los niños japoneses y al 5% -10% de los niños de la India, pero sólo al 2% - 5% de los niños en los Estados Unidos (EE.UU.) y Europa Occidental. La mayor prevalencia es del 14% en Guam. Desafortunadamente, no existe ningún estudio epidemiológico en niños coreanos.

En general se considera que los **varones** tienen una mayor frecuencia de CF (relación hombre-mujer, 1,1:1 a 2:1). Sin embargo, algunos estudios grandes no han mostrado una diferencia significativa de género.

Hay dos picos estacionales en la incidencia de las CF: Noviembre a Enero, correspondiendo al pico de infección viral del tracto respiratorio superior, y de Junio a Agosto, cuando las enfermedades gastrointestinales virales comunes ocurren. La variación en la prevalencia está relacionada con las diferencias en las definiciones de casos, los métodos de comprobación, la geografía y los factores culturales.

En un estudio de niños con una primera CF, la mayoría de las convulsiones fueron simples, y se observó al menos una CF compleja en aproximadamente el 35% de los casos, incluyendo características de focalidad (16,1%), convulsiones múltiples (13,8%), duración prolongada (> 15 minutos, 9,3%) y convulsiones febriles recurrentes dentro de las 24 horas (16,2%); 6,5% mostró dos características complejas, y el 0,7% mostró tres características de complejidad.

El **estado epiléptico febril**, es decir, convulsiones que duran más de 30 minutos, representa sólo el 5% de las CF y alrededor del 25% de todos los episodios de estado epiléptico infantil, con más de dos tercios de los casos ocurriendo a los 2 años de edad.

Sólo el 21% de los niños experimentan convulsiones ya sea antes o dentro de la hora del inicio de la fiebre; el 57% tiene convulsiones después de 1 a 24 horas de la fiebre, y el 22% experimenta CF más de 24 horas después del inicio de la fiebre.

La CF es principalmente de carácter **generalizado y convulsivo**, pero aproximadamente el 5% de los casos de CF tienen características **no convulsivas** presentándose con pérdida de conocimiento, mirada fija, desviación ocular, atonía, o cianosis.

Genética

Estas convulsiones tienen una tendencia familiar en algunos casos y son esporádicas en otros, lo que sugiere que ambos elementos genéticos y ambientales contribuyen a su generación. La importancia de los factores genéticos en la CF ha sido bien reconocida.

Los estudios de población han demostrado que la CF tiene una incidencia mucho más alta de la esperada en los familiares de primer y segundo grado de niños con CF. La historia familiar también tiene un papel en la determinación de la recurrencia de las CF y el posterior desarrollo de convulsiones afebriles.

El 25% al 40% de los pacientes mostró una historia familiar positiva para CF, siendo la incidencia de CF del 20,7% entre hermanos, del 10,9% entre los padres, y del 14,1% entre los familiares de primer grado de los probandos. En un estudio realizado para comparar estas tasas con las de sujetos control, la incidencia fue del 8,4% en los hermanos, del 1,6% en los padres, y del 3,8% entre los familiares de primer grado de los controles. En general, parece que existe un modo multifactorial de herencia para las convulsiones febriles, pero puede haber un subgrupo de niños con un modo de herencia autosómica dominante.

Cinco áreas del genoma han demostrado estar relacionadas con las CF de alguna manera. Dos de ellas, FEB1 y FEB2, halladas en los cromosomas 8 y 19p, solo intervienen en la CF. Otras tres involucran al "síndrome GEFS+ (CF + epilepsia generalizada)".

Los pacientes GEFS+ presentan convulsiones febriles complejas, que se ven a menudo más allá de los 5 años de edad, y desarrollan convulsiones afebriles más tarde en la infancia.

Se informó que estos niños tienen una variedad de mutaciones en la subunidad α del canal de sodio (SCN1A y B), y en la subunidad $\gamma 2$ del receptor (GABRG2) de γ -ácido aminobutírico tipo A (GAABA).

Fisiopatología

Aunque el mecanismo de las CF sigue siendo poco claro, los modelos animales son informativos.

1. En primer lugar, la temperatura elevada del cerebro altera muchas funciones neuronales, entre ellas la de varios canales de iones sensibles a la temperatura. Esto influye en la descarga neuronal y aumenta la probabilidad de generar actividad neuronal masiva, es decir, convulsiones. Además, un proceso inflamatorio que incluye la secreción de citoquinas en la periferia y en el cerebro es conocido por ser parte del mecanismo.
2. En segundo lugar, se descubrió que la fiebre y la hipertermia comparten mecanismos comunes en la provocación de las convulsiones: el pirógeno

promotor de fiebre **interleucina-1 β** contribuye a la generación de la fiebre y, a su vez, la fiebre conduce a la síntesis de esta citoquina en el hipocampo. Además, se ha demostrado que la interleucina-1 β aumenta la excitabilidad neuronal, actuando tanto a través del glutamato como del GABA. In vivo, estas acciones de la interleucina-1 β mejoran las acciones de los agentes provocadores de convulsiones. La importancia de la interleucina-1 β endógena en la ocurrencia de CF fue apoyada por estudios en ratones que carecían del receptor para esta citoquina. La fiebre de etiología infecciosa específica, específicamente el virus del herpes humano 6 (VHH6), podría influir en la probabilidad de generación de CF.

3. En tercer lugar, la **hiperventilación** y la **alcalosis** inducida por la hipertermia se han propuesto como un elemento fundamental en la generación de CF, ya que la alcalosis del cerebro provoca excitabilidad neuronal contribuyendo a la fisiopatología de la convulsión. Sin embargo, las condiciones humanas asociadas con alcalosis grave, incluyendo llanto prolongado y estenosis pilórica del lactante, no se asocian con la generación de convulsiones.

Factores de riesgo para recurrencia y posterior epilepsia

1. Factores de riesgo para una primera CF

Dos estudios han examinado los factores de riesgo asociados con CF. En un estudio, cuatro factores se asociaron con un mayor riesgo de CF:

- (1) un pariente de primer o segundo grado con antecedentes de CF.
- (2) una estadía prolongada en la sala de neonatología de más de 30 días.
- (3) retraso en el desarrollo.
- (4) asistencia a guardería.

Los niños con más de dos factores de riesgo tienen una probabilidad de desarrollar CF de aproximadamente el 28%. En otro análisis multivariable, los factores de riesgo independientes importantes fueron la temperatura máxima y la historia de CF en un pariente de primer o de mayor grado. La gastroenteritis como enfermedad subyacente parecería tener una asociación inversa significativa (es decir, protectora) con la CF.

2. Factores de riesgo para CF recurrentes

En general, aproximadamente un tercio de los niños con una primera CF experimentan una o más CF recurrentes y el 10% tres o más CF.

Los factores de riesgo potencialmente asociados con la recurrencia de las CF se resumen en la Tabla 1. Los factores de riesgo reportados más consistentes son los antecedentes familiares de CF y la aparición de la primera CF con menos de 18 meses de edad.

Otros dos factores de riesgo definidos para la recurrencia de CF son la temperatura máxima y la duración de la fiebre antes de la convulsión. Cuanto mayor sea la temperatura máxima, menor será la probabilidad de recurrencia; los niños con una temperatura máxima de 101° F tuvieron un riesgo de recurrencia del 42% al año, en comparación con el 29% para aquellos con una temperatura máxima de 103° F, y sólo del 12% para los que tuvieron una temperatura máxima > 105° F.

Cuanto más **corta** sea la duración de la fiebre reconocida, mayor será la probabilidad de recurrencia; el riesgo de recurrencia en un año fue del 46% en los niños que experimentaron una CF dentro de la hora de inicio de la fiebre reconocida, en comparación con el 25% en niños con fiebre previa de 1 a 24 horas de duración, y del 15% en los niños con más de 24 horas de fiebre reconocida antes de la CF.

Los niños con múltiples factores de riesgo tienen el mayor riesgo de recurrencia. Un niño con dos o más de los factores de riesgo enumerados en la Tabla 1 tiene una tasa de recurrencia superior al 30% a los 2 años; un niño con tres o más factores de riesgo tiene una tasa de recurrencia superior al 60%.

Por el contrario, el riesgo de recurrencia es menor al 15% para un niño de 2 años de edad sin ninguno de los factores de riesgo mencionados en la Tabla 1. Una CF recurrente también es más probable que se prolongue si la CF inicial fue prolongada.

La existencia de cualquier relación entre una historia familiar de convulsiones no provocadas o epilepsia y el riesgo global de recurrencia de las CF parece ser dudosa. Algunos estudios indican un aumento moderado en el riesgo de recurrencia de las CF en niños con antecedentes familiares de convulsiones no provocadas, pero un gran estudio en Rochester, Minnesota, no halló diferencias en el riesgo de recurrencia entre los niños con antecedentes familiares de epilepsia (25%) y los que no tienen tales antecedentes familiares (23%).

No se ha demostrado que la presencia de una anomalía del desarrollo neurológico en el niño o un historial de CF complejas se asocie significativamente con un mayor riesgo de CF posterior. Además, ni el origen étnico ni el sexo se han asociado con un mayor riesgo de CF recurrentes.

Tabla 1. Factores de riesgo para la recurrencia de las convulsiones febriles

<ul style="list-style-type: none"> • Factor de riesgo definido • Historia familiar de convulsiones febriles • Edad (< 18 meses) • Temperatura máxima • Duración de la fiebre
<ul style="list-style-type: none"> • Factor de riesgo posible • Historia familiar de epilepsia
<ul style="list-style-type: none"> • No es factor de riesgo • Alteración del neurodesarrollo • Convulsión febril compleja <ul style="list-style-type: none"> ➢ 1 Característica compleja • Sexo y etnia

3. Factores de riesgo para posterior epilepsia

Los factores de riesgo para el desarrollo posterior de epilepsia después de una CF se resumen en la Tabla 2.

Después de una CF simple, el riesgo de desarrollar epilepsia **no** es diferente al de la población general. Algunos estudios sobre niños con CF indican que el 2% al 10% de los niños con CF posteriormente desarrollan epilepsia. Sin embargo, se halló que la presencia de antecedentes familiares de epilepsia y la aparición de CF complejas se asocian con un mayor riesgo de epilepsia posterior.

Los ataques repetidos de CF simples en menores de 12 meses de edad llevan a un ligero aumento del riesgo de epilepsia. La aparición de múltiples CF también se asoció con un aumento leve pero estadísticamente significativo en el riesgo de epilepsia posterior en dos estudios adicionales.

Un estudio halló que los niños con una CF producida dentro de la hora de aparición de la fiebre reconocida (es decir, al inicio) tenían un mayor riesgo de epilepsia posterior que los niños con CF asociadas con una mayor duración de la fiebre.

Dos estudios han encontrado que la prolongación de las CF (es decir, estado de mal epiléptico febril) se asocia con un mayor riesgo de epilepsia posterior en comparación con la CF compleja menos prolongada. El número de características complejas en una CF, posiblemente, pueda influir en el riesgo de recurrencia. Un estudio halló que los pacientes con dos características complejas (por ejemplo, CF prolongada y focal) tenían un riesgo elevado de epilepsia posterior; sin embargo, otro estudio no detectó esta asociación.

Una historia familiar de CF, la edad al momento de la primera CF, y la intensidad de la fiebre en la primera convulsión no se asocian con un riesgo diferencial de desarrollar epilepsia. El único factor de riesgo común para la CF recurrente y la epilepsia posterior fue la duración de la fiebre antes de la CF.

Los tipos de epilepsia subsecuentes que se desarrollan son variables; sin embargo, los tipos de epilepsia que se producen en los niños con CF anteriores no son significativamente diferentes de los que se producen en los niños sin dicha historia.

Es controvertido si la CF es simplemente un marcador edad específico de la futura susceptibilidad a las convulsiones o si tiene una relación causal con la epilepsia subsecuente. Un estudio mostró una incidencia de epilepsia del 13% causada por la presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo:

- (1) historia familiar de convulsiones afebriles.
- (2) estado del desarrollo o neurológico anormal antes de la CF.
- (3) CF complejas, como una convulsión prolongada o focal.

Sólo un 2 a 3% de los niños que no tienen ninguno o tienen uno de los factores de riesgo antes mencionados desarrollan posteriormente convulsiones afebriles.

Tabla 2. Factores de riesgo para epilepsia posterior en niños con convulsiones febriles

<ul style="list-style-type: none">• Factor de riesgo definido• Alteración del neurodesarrollo• Convulsión febril compleja• Historia familiar de epilepsia• Duración de la fiebre
<ul style="list-style-type: none">• Factor de riesgo posible• > 1 Característica compleja
<ul style="list-style-type: none">• No es factor de riesgo• Historia familiar de convulsiones febriles• Edad al momento de la primera convulsión febril• Temperatura máxima• Sexo y etnia

Evaluación

Los niños deben ser evaluados con prontitud después de un ataque inicial. La mayoría de los padres de los pacientes con CF buscan atención médica dentro de la hora de la convulsión, pero después de la resolución de la misma y del retorno del paciente a un estado pleno de alerta.

La evaluación inicial debe centrarse en determinar la fuente de la fiebre. La anamnesis debe incluir la documentación de cualquier antecedente familiar de CF o epilepsia, estado de vacunación, uso reciente de antibióticos, duración de la convulsión, cualquier fase postictal prolongada, y cualquier síntoma focal. En el examen físico, se debe prestar atención a la presencia de signos meníngeos y al nivel de conciencia del niño.

Para empezar, hay que considerar si hay una infección del SNC en forma de meningitis o encefalitis, sobre todo en los lactantes más pequeños en los que los signos pueden ser más sutiles. Por lo tanto, el punto importante para la evaluación es si es necesario realizar una punción lumbar para excluir la meningitis. Si la meningitis es excluida, el siguiente paso es considerar qué pruebas son necesarias para determinar la causa de la enfermedad febril. Por último, debe considerarse si existe una anomalía estructural del SNC que predisponga al niño a tener una convulsión.

Exámenes complementarios

1. Punción lumbar

Las recomendaciones de la AAP (1966) para la punción lumbar (PL) en niños con una primera CF simple se resumen como sigue:

- (1) En lactantes menores de 12 meses, la realización de una PL es altamente recomendable, ya que los signos y síntomas clínicos asociados con meningitis pueden ser mínimos o estar ausentes en este grupo de edad.
- (2) En un niño de entre 12 y 18 meses de edad, debe considerarse la PL, porque los signos y síntomas clínicos de meningitis pueden ser sutiles.
- (3) En un niño mayor de 18 meses, a pesar de que la PL no se justifica de manera rutinaria, se recomienda en presencia de signos y síntomas meníngeos (por ejemplo, rigidez de nuca y signos Kernig y Brudzinski positivos).

(4) En lactantes y niños que han tenido CF y han recibido tratamiento antibiótico previo, los médicos deben ser conscientes de que el tratamiento podría enmascarar los signos y síntomas de meningitis. Por lo tanto, la PL debe ser considerada seriamente.

Sin embargo, con el advenimiento de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* en muchos países, la meningitis bacteriana en niños de 6 meses o mayores se ha vuelto muy rara.

En una revisión retrospectiva, niños de 6 a 18 meses fueron sometidos a una PL como parte de la evaluación para una primera CF simple. Se observó pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 10% de los casos, pero ningún niño tuvo meningitis bacteriana.

Otro estudio evaluó la tasa de meningitis bacteriana aguda entre 526 niños de 6 a 60 meses, que se presentaron con un primer episodio de CF compleja. Sólo tres de 14 niños con pleocitosis tenían meningitis bacteriana aguda (todas por *S. pneumoniae*), lo que correspondería a una prevalencia del 0,9%. Dos de los tres pacientes presentaron convulsiones antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica. Investigadores de la India realizaron un estudio retrospectivo con niños de 6 a 18 meses de edad admitidos en un hospital de tercer nivel por una primera convulsión febril. La prevalencia de meningitis en una primera CF fue del 0,86%, frente al 4,8% en una CF compleja.

En base a la evidencia publicada y consensuada, la recomendación de PL ha cambiado recientemente a "considerar seriamente" en lactantes menores de 12 meses.

Las directrices de la AAP actualizadas para la evaluación neurodiagnóstica en niños con FS simples son apoyadas por la evidencia de algunas revisiones. Las directrices para PL en niños con CF simples se resumen de la siguiente manera:

(1) debe realizarse PL en cualquier niño que cursa con convulsiones y fiebre y tiene signos meníngeos y síntomas (por ejemplo, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski positivos), o en cualquier niño cuya historia o examen sugiere la presencia de meningitis o infección intracraneal.

(2) la PL es una opción en cualquier niño entre los 6 y 12 meses de edad que presenta una convulsión y fiebre cuando el niño no ha recibido la vacunación programada, si el niño no se está inmunizado contra Hib o *S. pneumoniae* o cuando el estado de inmunización no se puede determinar debido a un aumento del riesgo de meningitis bacteriana.

(3) la PL es una opción en un niño que presenta una convulsión y fiebre y fue tratado previamente con antibióticos, ya que el tratamiento con antibióticos puede enmascarar los signos y síntomas de meningitis.

Como una consecuencia práctica, la PL no se debe realizar de forma rutinaria. Como se indica en las guías, los datos actuales no apoyan la PL de rutina en niños en buen estado general y totalmente inmunizados que se presentan con una CF simple.

En base a la evidencia publicada, el LCR es más probable que sea anormal en niños atendidos inicialmente con fiebre y convulsiones que han tenido los siguientes puntos: (1) hallazgos sospechosos en los exámenes físicos y/o neurológicos, en particular signos meníngeos; (2) CF complejas; (3) consulta médica previa dentro de las 48 horas antes de la convulsión; (4) convulsiones a su llegada a los servicios de urgencias; (5), estados post-ictales prolongados; y (6) convulsiones iniciales después de los 3 años de edad.

2. Electroencefalograma (EEG)

El EEG tiene un valor **limitado** en la evaluación de los niños con CF. El EEG es más probable que sea anormal en los niños de mayor edad con CF, en los niños con antecedentes familiares de CF, en los niños con CF complejas, o en niños con alteraciones del desarrollo neurológico pre-existentes. Aunque las anomalías del EEG pueden estar presentes en estos niños, su importancia clínica no está clara.

No hay pruebas consistentes de que el EEG de rutina y/o los EEGs anormales después de la primera CF sean predictivos del riesgo de recurrencia de la CF o del desarrollo de epilepsia. Incluso los estudios que incluyeron niños con CF complejas y/o con enfermedades neurológicas pre-existentes (grupo de niños con mayor riesgo de desarrollar epilepsia) no han demostrado que el EEG sea predictivo del desarrollo de epilepsia. Sin embargo, las descargas epileptiformes en los EEGs de pacientes con CF son importantes factores de riesgo predictivos para el desarrollo de epilepsia debido a que la enfermedad febril disminuye el umbral convulsivo, pudiendo estar en mayor riesgo los pacientes con CF que presentan alteraciones paroxísticas frontales en el EEG.

La realización de un EEG dentro de las 24 horas de la presentación puede mostrar una desaceleración generalizada de fondo, lo que podría dificultar la identificación de posibles anomalías epileptiformes. La desaceleración generalizada en el EEG puede estar presente hasta 7 días después en un niño que se presenta con un estado epiléptico febril.

La incidencia reportada de anomalías en el EEG en niños con CF varía del 2% al 86%. Este amplio rango puede deberse a las edades variables de los pacientes, a los criterios variables para la selección de los casos, a las diferencias en la definición de las anomalías, y a las variaciones en el tiempo del registro del EEG después de la convulsión. Sin embargo, las descargas epilépticas no se correlacionan con la recurrencia y no pueden predecir el desarrollo posterior de epilepsia.

La AAP indicó que el EEG no debe ser parte de la evaluación de rutina en niños neurológicamente sanos con una CF simple. Sin embargo, esta declaración no incluyó a los pacientes con CF complejas.

3. Neuroimágenes

En base a la evidencia y a los consensos disponibles, la AAP recomendó que la neuroimagen **no se incluya** en la evaluación de rutina de un niño con una primera CF simple, tanto en 1966 como en el 2011. No hay evidencia que apoye el uso de la radiografía de cráneo en la evaluación de un niño con una primera CF.

No se han publicado datos que apoyen o descarten la necesidad de una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) en la evaluación de los niños con una CF simple. Sin embargo, algunos datos muestran que la TC se asocia con una **exposición a la radiación** que puede influir en el futuro riesgo de cáncer. La RM tiene su carga, ya que requiere sedación y es costosa.

Las neuroimágenes han proporcionado pruebas de que puede ocurrir ocasionalmente una lesión del **hipocampo** (edema del hipocampo y esclerosis temporal mesial posterior) durante una CF prolongada y focal en lactantes que de otra forma parecen normales. Sin embargo, no está claro si la

focalización y la duración prolongada son factores independientes.

Una lesión pre-existente puede aumentar la propensión a crisis más focalmente prolongadas y por lo tanto a mayor daño en el hipocampo. Un estudio reciente halló anomalías en la RM en 14,8% de los niños con CF complejas, mientras que sólo el 11,4% de los 159 niños con CF simples tenía anomalías en las imágenes; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. Las anomalías más comunes en la RM fueron hiperintensidad focal subcortical, señal anormal de la sustancia blanca y displasia cortical focal.

Al igual que con el EEG, la realización de neuroimágenes puede considerarse en niños con alteraciones neurológicas durante el examen físico y en aquellos con CF recurrentes.

4. Otras investigaciones

En base a la evidencia y a los consensos disponibles, la AAP recomienda que los siguientes exámenes **no se realicen de forma rutinaria** con el único propósito de identificar la causa de una CF simple:

- medición de electrolitos séricos (calcio, fósforo, o magnesio)
- glucosa en sangre
- hemograma completo.

Sin embargo, algunos niños atendidos inicialmente por CF están **deshidratados** y tienen baja concentración sérica de sodio; por lo tanto, deben ser tratados con sobre-hidratación con fluidos hipotónicos.

Los hemogramas completos pueden ser útiles en la evaluación de la fiebre, especialmente en niños pequeños, debido a que la incidencia de **bacteriemia** en niños menores de 2 años de edad con o sin CF no es diferente.

Por lo tanto, las pruebas de laboratorio en niños con CF deben orientarse hacia la identificación de la fuente de la fiebre y **no como una evaluación de rutina** de la propia convulsión.

Las causas de la enfermedad febril en niños con una primera CF, incluyendo las de tipo complejo, fueron objeto de dos estudios recientes (uno de un país desarrollado y otro de un país en desarrollo). Sin embargo, estos estudios no tuvieron en cuenta la situación socioeconómica, las diferencias geográficas, y el estado de vacunación de la población. Se observó en general que la mayoría de las enfermedades febriles son de etiología **indeterminada**, una infección viral, o una infección bacteriana del tracto respiratorio.

La **bacteriemia oculta** fue un motivo importante de consulta a la sala de urgencias, pero esto casi se ha eliminado mediante la vacunación rutinaria contra *S. pneumoniae* y Hib en los EE.UU. durante las dos últimas décadas. Además, incluso en una población con baja inmunización, la probabilidad de bacteriemia oculta no es mayor en un niño con una CF simple que en uno con fiebre sola.

En base a la evidencia publicada sobre las causas de la fiebre en la CF, es evidente que los análisis de sangre de rutina **no influyen** en el manejo del paciente con CF sin comorbilidad asociada. También hay evidencia de que los **HHV 6 y 7** son una de las principales causas de CF.

En resumen, la mayoría de las enfermedades febriles en el grupo de edad con propensión a la CF son de etiología viral, principalmente infecciones respiratorias. Los resultados de pruebas rápidas de diagnóstico viral, especialmente las comúnmente disponibles para HHV, virus sincicial respiratorio e influenza, pueden ayudar al manejo de un niño durante las temporadas en las que los virus están circulando entre la población. Sin embargo, no existe tratamiento para la mayoría de las infecciones virales.

Tratamiento y profilaxis

Los padres pueden llegar a estar extremadamente ansiosos cuando su hijo tiene una CF, y también preocupados por el futuro del niño, ya que puede interferir con la vida diaria del mismo. Es importante que los médicos tengan un rol vital en tranquilizar a las familias con respecto al pronóstico, los riesgos de recurrencia de las crisis, la morbilidad neurológica, y la mortalidad después de una CF, en aliviar su ansiedad, y en su retorno a una vida normal.

Los enfoques para el tratamiento de la CF se basan en:

- (1) el tratamiento inmediato de las convulsiones prolongadas o en salvas
- (2) el tratamiento intermitente en el momento de la enfermedad
- (3) el tratamiento anticonvulsivo continuo para la profilaxis de las CF.

1. Tratamiento inmediato

Las opciones de tratamiento para las CF deben incluir el uso de una medicación de rescate cuando la CF dura más de **5 minutos** y cuando la administración intravenosa no es posible.

Las medicaciones agudas tales como **diazepam rectal** (0,5 mg/kg) o bucal (0,4-0,5 mg/kg) o la administración de **midazolam intranasal** (0,2 mg/kg) son eficaces en la detención de un ataque en curso cuando el acceso **intravenoso** no está disponible, y pueden ser también previstas para su uso doméstico en pacientes con una convulsión febril prolongada inicial y alto riesgo de recurrencia. Ensayos controlados aleatorios han demostrado que el midazolam tiene una eficacia **superior** a la del diazepam. La elección del tratamiento agudo depende de las formulaciones disponibles en diferentes países.

En la fase aguda, el **diazepam** y el **lorazepam** por vía intravenosa son los fármacos de elección para abortar convulsiones o frenar convulsiones febriles continuas o afebriles.

El **diazepam** es la benzodicepina de acción más rápida y cruza velozmente las membranas biológicas, incluyendo la mucosa rectal y la barrera

hematoencefálica. Una desventaja notable del diazepam es su corta duración de acción, ya que el fármaco desaparece rápidamente del cerebro. El lorazepam tiene una acción anticonvulsiva más prolongada.

El **lorazepam** se usa ampliamente en muchos países, incluyendo Corea, probablemente debido a la mayor duración de acción y a sus menores efectos adversos, pero su acción anticonvulsiva aguda es menos rápida que la del diazepam. El lorazepam por vía intravenosa (Ativan) en una dosis de 0,1 mg/kg es el tratamiento de elección para las convulsiones pediátricas agudas tónico-clónicas.

2. Tratamiento intermitente en el momento de la fiebre

Por la evidencia de muchos estudios reportados, no se recomienda el uso intermitente de antipiréticos como el **ibuprofeno o el paracetamol** con el inicio de la fiebre para las CF en curso o para la prevención de las CF recurrentes. Sin embargo, los antipiréticos se administran generalmente con el propósito de hacer que un niño se sienta más cómodo.

Hay pequeños riesgos relativos de hepatotoxicidad, acidosis metabólica, insuficiencia renal o insuficiencia respiratoria con acetaminofeno, y coma con ibuprofeno, cuando se administran en exceso de dosis o cuando están presentes otros factores de riesgo.

Se ha demostrado estadísticamente que el diazepam, administrado por vía oral o por vía rectal al inicio de la fiebre, es eficaz para reducir la recurrencia de las CF simples y complejas; sin embargo, la convulsión podría comenzar antes de la detección de la fiebre, lo que resulta en el "fracaso" de la terapia preventiva.

Aunque el uso intermitente de diazepam oral con la aparición de la fiebre es eficaz en la reducción de la recurrencia de las CF simples, la AAP **no se lo recomienda** debido a los efectos adversos potenciales y porque muchos casos de CF recurrentes ocurren antes del reconocimiento de la fiebre. La profilaxis intermitente, más que regular, con fenobarbital o valproato al inicio de la fiebre no ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia de CF subsecuentes.

3. Tratamiento anticonvulsivo continuo

En la mayoría de los estudios, el **fenobarbital** y el **valproato** han demostrado ser eficaces en la prevención de las CF recurrentes. Sin embargo, la Declaración de Consenso del INS concluyó que las convulsiones febriles son eventos benignos y que, en general, el tratamiento no es recomendado.

Para los niños con mayor riesgo de epilepsia (es decir, aquellos que tienen un desarrollo neurológico anormal, CF complejas, o antecedentes familiares de convulsiones afebriles), "podría considerarse" el tratamiento con fenobarbital o ácido valproico. También se podría considerar para los niños cuya primera CF ocurrió antes de los 12 meses de edad y que tuvieron múltiples CF.

La controversia sobre el tratamiento médico adecuado de los niños con CF aún continúa. De acuerdo con un estudio que comparó fenobarbital y placebo en niños con CF, existe un beneficio significativo del fenobarbital; 5% de los niños tratados tuvieron una recurrencia en comparación con un 25% en el grupo placebo. Sin embargo, hay que administrarlo **todos los días**, y los niveles en sangre deben estar dentro del rango terapéutico (concentración sérica de 15 µg/ml o superior) para el uso eficaz de este fármaco.

Los niños que recibieron fenobarbital intermitente o no lo recibieron no mostraron diferencias significativas en la recurrencia; por el contrario, los niños que recibieron fenobarbital continuo con una base diaria mostraron una reducción significativa de las convulsiones. Por lo tanto, si el fenobarbital continuo no muestra ningún efecto, es probable que refleje la falta de cumplimiento del tratamiento.

En contraste con la mayoría de los estudios, un estudio no observó ninguna ventaja significativa del fenobarbital incluso en niños tratados dentro del rango terapéutico. La recurrencia se produjo en el 19% de los niños del grupo control, en el 11% de los pacientes con prescripción de fenobarbital, y en el 8% de los que completaron el tratamiento. Si la inclusión de un mayor número de sujetos podría haber identificado un beneficio significativo del fenobarbital está poco claro.

El tratamiento diario con **ácido valproico** es eficaz para reducir el riesgo de CF recurrentes. En estudios aleatorizados y controlados, sólo el 4% de los niños con ácido valproico, en contraposición al 35% de los sujetos control, tuvieron una CF posterior. Por lo tanto, el ácido valproico parece ser tan eficaz en la prevención de las CF simples recurrentes como el fenobarbital, y significativamente más eficaz que el placebo.

Varios estudios han comparado el ácido valproico con el fenobarbital en la prevención de la recurrencia de las CF. En la evaluación de tres grupos de niños tratados con fenobarbital, ácido valproico, y sin tratamiento, el ácido valproico proporcionó resultados significativamente mejores que los del grupo control sin tratamiento. De interés, no se identificaron diferencias significativas en la prevención de las convulsiones entre los pacientes tratados con fenobarbital y los niños control.

Sin embargo, un estudio aleatorio con niños que tenían CF previas y que fueron tratados con ácido valproico, fenobarbital o placebo halló una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, con tasas de recurrencia del 4%, 19% y 35%, respectivamente. Por lo tanto, se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (ácido valproico vs. fenobarbital) y entre los niños tratados con ácido valproico y los tratados con placebo.

La **carbamazepina** y la **fenitoína** **no son eficaces** en la prevención de las CF recurrentes. Por lo tanto, estos medicamentos deben evitarse al considerar el tratamiento para las CF simples o complejas.

Aunque los agentes antiepilépticos más nuevos pueden llegar a ser más seguros y eficaces en el tratamiento de las CF recurrentes o prolongadas, estos medicamentos todavía no han sido estudiados adecuadamente en los niños con estos tipos de convulsiones.

El **levetiracetam** puede ser un medicamento eficaz en la prevención de la recurrencia de las CF complejas.

Una desventaja importante de la administración continua es el amplio espectro de efectos adversos. Los efectos secundarios y reacciones tóxicas del fenobarbital se reportan hasta en el 40% de los lactantes o niños que lo reciben y son la causa de la interrupción del tratamiento en hasta el 25% de los pacientes. El ácido valproico provoca pocos efectos secundarios o reacciones tóxicas graves; sin embargo, se han reportado trastornos gastrointestinales, hepatitis tóxica, pancreatitis, y otros efectos secundarios. La función hepática debe ser monitoreada periódicamente en los pacientes sometidos a terapia prolongada con ácido valproico, sobre todo en niños de 2 años o menores.

En otro estudio, se reportaron efectos adversos menos frecuentemente con valproato (24%) que con fenobarbital (61%), pero los autores

concluyeron que la relación riesgo-beneficio era insuficiente para recomendar a cualquiera de estos fármacos antiepilépticos como profilaxis secundaria.

En resumen, el **diazepam** por vía oral/intravenosa y el **lorazepam** son los fármacos de elección para abortar una convulsión prolongada en un contexto agudo.

Aunque los **antipiréticos** pueden mejorar el confort de los niños con fiebre, no deben ser usados para prevenir profilácticamente las CF.

Aunque existe evidencia de que tanto el tratamiento antiepiléptico continuo con fenobarbital o ácido valproico como la terapia intermitente con diazepam por vía oral/rectal son eficaces para reducir el riesgo de recurrencia, la AAP no recomienda que se utilicen anticonvulsivos intermitentes o continuos para prevenir la recurrencia de las CF.

En situaciones en las que la ansiedad de los padres asociada con la CF es severa, puede admitirse el uso intermitente de diazepam por vía oral/rectal al inicio de la enfermedad febril para prevenir la recurrencia.

Pronóstico y resultados

Cuatro posibles resultados adversos de la CF que teóricamente pueden ser alterados por un agente terapéutico efectivo son:

- (1) la disminución en el coeficiente intelectual.
- (2) el aumento del riesgo de epilepsia.
- (3) el riesgo de recurrencia de la CF
- (4) la muerte.

No se ha demostrado que la primera preocupación (disminución en el coeficiente intelectual, bajo rendimiento académico, falta de atención neurocognitiva, o anomalías en el comportamiento) sea una consecuencia de las CF simples recurrentes. En los niños que experimentaron CF no se observaron diferencias significativas en el aprendizaje en comparación con sus hermanos controles.

En un estudio de niños con CF en comparación con niños controles, no se identificó ninguna diferencia en el aprendizaje, excepto en los niños que tenían anomalías neurológicas antes de su primera convulsión. La segunda preocupación, el aumento del riesgo de epilepsia, es más compleja.

Los niños con CF simples tienen aproximadamente el mismo riesgo (es decir, 1%) de desarrollar epilepsia a la edad de 7 años que la población general. Sin embargo, los niños con una historia de múltiples CF simples, los menores de 12 meses al momento de su primera CF, y aquellos con antecedentes familiares de epilepsia, están en mayor riesgo, con desarrollo de convulsiones afebriles generalizadas a los 25 años de edad en el 2,4% de los casos. De momento no hay evidencia de que las CF simples provoquen daños estructurales en el cerebro.

La tercera preocupación, en contraste con el raro riesgo de desarrollar epilepsia, es que los niños con CF simples tienen una alta tasa de recurrencia. El riesgo varía con la edad. Los niños menores de 12 meses al momento de su primera CF simple tienen una probabilidad de aproximadamente el 50% de tener CF recurrentes. Los niños mayores de 12 meses al momento de su primer evento tienen una probabilidad de aproximadamente el 30% de una segunda CF. Por último, existe un riesgo teórico de que un niño muera durante una CF simple, pero todavía no se ha reportado ningún caso.

Vacunación y convulsiones febriles

Aunque las CF inducidas por vacunas son un evento **raro** que no conduce a resultados nocivos, podrían afectar las actitudes de los pacientes, de los padres y de los médicos hacia la seguridad de la vacunación.

La administración de vacunas es el segundo evento médico más común asociado con CF. La inmunización se ha asociado con CF, y un evento que ocurre dentro de las 72 horas de la vacunación es comúnmente aceptado como asociado a la misma.

Las excepciones a esto son las vacunas vivas atenuadas para las que los eventos pueden retrasarse hasta 7-14 días después de la vacunación. Las vacunas causan fiebre y pueden inducir CF, pero no está claro si la fiebre inducida por vacuna es más epileptógena que la fiebre debido a otras causas, como una infección viral.

Las estimaciones del riesgo relativo de convulsión dependen del tipo de vacuna y de sus componentes. Es más probable que ocurra una convulsión después de la administración de ciertas vacunas, especialmente las vacunas vivas atenuadas, como la de sarampión, paperas y rubéola (MMR), y preparaciones que contienen toxinas o células enteras como la vacuna difteria-tétanos-pertussis acelular (DTaP). De todos los eventos adversos por preparaciones de células enteras, se estima que un tercio corresponde a las vacunas de tos ferina acelular.

Según lo informado para la administración simultánea de vacunas contra influenza y neumococo, los riesgos asociados podrían incrementarse cuando las vacunas se administran en combinación. La reciente vacuna multicomponente, recombinante, para el serogrupo meningocócico B (4CMenB) es un ejemplo.

Un estudio reciente mostró un aumento de la reactogenicidad asociada con esta vacuna cuando se administró de forma concomitante con las vacunas de rutina (difteria-tétanos-pertussis acelular, antipoliomielítica inactivada y hepatitis B más Haemophilus influenzae tipo b (DTaP-IPV-HBV/Hib) y la vacuna antineumocócica -heptavalente (PCV7). El 77% de los niños tuvo fiebre de 38,5° C o más después de la inyección de 4CMenB, en comparación con sólo el 45% después de las vacunas de rutina solas y el 47% con la co-vacunación con Neisseria meningitidis grupo C. Hay que tener en cuenta que los niños que experimentan CF después de la inmunización no parecen estar en mayor riesgo de convulsiones posteriores o alteraciones del neurodesarrollo.

A pesar de que se reportan con frecuencia, los eventos adversos luego de la vacunación son, sin embargo, eventos raros que pueden ser atribuibles a las vacunas DTaP y MMR. En comparación, la enfermedad del sarampión en sí resulta en 1 de cada 1.000 niños infectados con desarrollo de

encefalitis, y 1 de cada 50 y 1 de cada 250 niños con enfermedad por B. pertussis experimentan convulsiones y encefalopatía, respectivamente.

Por lo tanto, a pesar de la aparición de esta complicación transitoria de la fiebre después de la inmunización, es necesario hacer hincapié en que la vacunación contra sarampión y pertussis, así como contra la enfermedad invasiva por neumococo y Hib tipo b, ha reducido de manera significativa no sólo la incidencia global de los trastornos neurológicos asociados con las propias enfermedades, sino también la de las discapacidades del neurodesarrollo graves y a menudo permanentes debido a las mismas.

La administración de acetaminofeno en el momento de la inmunización primaria con una vacuna con un componente inactivado (por ejemplo, DTwP-polio) ha demostrado reducir significativamente o prevenir la aparición de fiebre y ha sido ampliamente aceptada.

El **ibuprofeno** y el **acetaminofeno** han sido igualmente recomendados para su administración en el momento de la inmunización con DTaP, tanto antes de la vacunación como cada 4 horas durante 24 horas a partir de la aplicación para los niños con una historia de CF, para reducir la posibilidad de fiebre después de la vacunación.

En resumen:

(1) Ninguna de las vacunas estándar está contraindicada para los niños con CF. Todas las vacunas de los niños con CF, y en especial de los niños con un historial de CF prolongadas con duración > 15 minutos, se deben administrar de forma individual bajo la supervisión del pediatra o neurólogo infantil que es responsable de proporcionar información con respecto a la utilidad y potenciales efectos secundarios de cualquier vacunación.

(2) Los niños pueden recibir una vacuna al menos 2-3 meses después del último episodio de CF. Este plazo podrá reducirse en función de la situación del niño y el tipo de vacuna que se administra.

(3) Cuando se desarrolla una temperatura de 37,5° C o superior durante el período de riesgo para fiebre después de la vacunación, se puede administrar profilácticamente diazepam por vía oral o rectal como supositorio.

Pautas para la derivación

Es importante derivar a todos los niños a un hospital después de un episodio convulsivo en el hogar, lo que ayudará a manejar la ansiedad de los padres. Debe obtenerse por escrito la historia completa y detallada del episodio. La orientación para la derivación a un hospital secundario o terciario se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Orientación para la derivación de los niños con convulsiones febriles

1. Meningitis o encefalitis que no pueden ser descartadas por la historia y el examen físico.
2. La convulsión se prolongó o la recuperación llevó más de 1 hora.
3. Sin motivo aparente de fiebre en un niño pequeño.
4. La convulsión febril se considera como compleja.
5. El niño presenta un entorno psicosocial pobre o hay sospechas acerca de la comprensión de los padres con respecto a la condición.
6. Problemas de protección infantil (por ejemplo, casos reportados de niños con contusión en la cabeza).
7. El niño tiene una historia nutricional pobre o fallo de medro.
8. El niño presenta retraso en el desarrollo con las convulsiones febriles o existen alteraciones neurológicas en curso.
9. Referencia no urgente cuando no hay presencia de fiebre, pero puede ser el inicio de una epilepsia.

Información para los padres/cuidadores

Para reducir la ansiedad y el miedo y permitir a los padres/cuidadores hacer frente a un niño con CF, se deben brindar las siguientes explicaciones:

(1) información sobre la historia natural de la CF, incluyendo incidencia, dependencia de la edad, curso natural, tasa de recurrencia, incidencia en los hermanos, diferencia entre epilepsia y CF, probabilidad de inicio posterior de epilepsia, y pronóstico para el desarrollo mental/conductual.

(2) posibles medidas para hacer frente a los episodios de fiebre y convulsiones.

(3) una explicación completa de la elección adecuada de los fármacos antiepilépticos y los efectos secundarios potenciales, y la necesidad de evitar la excesiva dependencia a la terapia farmacológica.

Comentario:

Las convulsiones febriles son el tipo más frecuente de trastorno convulsivo de la infancia, en general con un patrón de edad definido, y sin evidencia de ninguna enfermedad causal definida, como infecciones del sistema nervioso central o alteraciones metabólicas.

La mayoría de los casos son benignos y auto-limitados, y los niños muestran un desarrollo neurológico y estructural normal después del episodio. Sin embargo, alteraciones genéticas, comorbilidades, y factores de riesgo ambientales pueden aumentar el riesgo de CF y de epilepsia posterior.

Las mayores controversias surgen con el manejo terapéutico; la terapia a instaurar se basará en las necesidades propias del niño y de sus padres. Se requiere la actualización permanente de este tema, a fin de alcanzar un manejo óptimo de este cuadro clínico y brindar a los padres información confiable y contención.

*Resumen y comentario objetivo: Dra. María Eugenia Noguero

Referencias

1. 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.

2. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev* 2010; 32:64-70.
3. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol* 2000; 23:11-7.
4. National Institute of Health. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66:1009-12.
5. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:592-6.
6. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996; 37:902-10.
7. Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2010; 42:277-9.
8. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev* 2009; 31:372-7.
9. Livingston S, Pauli LL, Pruce I, Kramer II. Febrile convulsions: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatr Ann* 1979; 8:133-53.
10. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and outcome. *Brain Dev* 1996; 18:438-49.
11. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126-33.
12. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 1:S44-52.
13. Paul SP, Blakley S, Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. *Community Pract* 2012; 85:36-8.
14. Stafstrom CE. The incidence and prevalence of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press, 2002:1-25.
15. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007; 334:307-11.
16. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996; 47:562-8.
17. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38:907-14.
18. Berg AT, Shinnar S, Daresfky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:371-8.
19. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992; 327:1122-7.
20. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999; 53:1742-8.
21. Greenberg DA, Holmes GL. The genetics of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press, 2002:249-61.
22. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19:366-70.
23. Herini ES, Gunadi, Harahap IS, Yusoff S, Morikawa S, Patria SY, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res* 2010; 90:132-9.
24. Patel AD, Vidaure J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol* 2013; 28:762-7.
25. Dube CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev* 2009; 31:366-71.
26. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tomiyama M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci* 2007; 27:1566-75.
27. Cartmell T, Luheshi GN, Rothwell NJ. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol* 1999; 518 (Pt 2):585-94.
28. Cartmell T, Southgate T, Rees GS, Castro MG, Lowenstein PR, Luheshi GN. Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain. *J Neurosci* 1999; 19:1517-23.
29. Ban E, Milon G, Prudhomme N, Fillion G, Haour F. Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience* 1991; 43:21-30.
30. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46:1724-43.
31. Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 2005; 57:152-5.
32. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 127:95-7.
33. Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neurosci Lett* 1987; 83:345-50.
34. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child* 1993; 147:35-9.
35. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995; 36:334-41.
36. Lee EH, Chung S. A comparative study of febrile and afebrile seizures associated with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2013; 35:363-40.
37. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990; 5:209-16.
38. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a meta-analytic review. *J Pediatr* 1990; 116:329-37.
39. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295:1029-33.
40. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991; 303:1373-6.
41. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, 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; 124:574-84.
42. French JA. Febrile seizures: possible outcomes. *Neurology* 2012; 79:e80-2.
43. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316:493-8.
44. Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2012; 85:149-53.
45. Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127:389-94.
46. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:259-65.
47. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996; 97:769-72.
48. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009; 123:6-12.
49. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010; 126:62-9.
50. Batra P, Gupta S, Gomer S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44:35-9.
51. Choi KC, Cho BS, Chung SJ, Choi YM, Ahn CI. Role of lumbar puncture in children with first febrile convulsion. *J Korean Pediatr Soc* 1984; 27:718-24.
52. 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.
53. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33:52-7.
54. 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.
55. Nordli DR, Moshe SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain Dev* 2010; 32:37-41.
56. Stein SC, Hurst RW, Sonnada SS. Meta-analysis of cranial CT scans in children: a mathematical model to predict radiation-induced tumors. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44:448-57.
57. Janszky J, Schulz R, Ebner A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Res* 2003; 55:1-8.
58. Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, Allen Hauser W, Dayan P, Leary LD, et al. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia* 2008; 49:765-71.
59. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol* 2004; 31:342-4.
60. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:671-5.
61. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Moshe SL, Nordli DR Jr, Pellock JM, et al. Design and phenomenology of the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012; 53:1471-80.
62. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205-10.
63. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:355-9.
64. Lacey DJ, Singer WD, Horwitz SJ, Gilmore H. Lorazepam therapy of status epilepticus in children and adolescents. *J Pediatr* 1986; 108(5 Pt 1):771-4.

65. Giang DW, McBride MC. Lorazepam versus diazepam for the treatment of status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1988; 4:358-61.
66. Easley RB, Altemeier WA 3rd. Central nervous system manifestations of an ibuprofen overdose reversed by naloxone. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16:39-41.
67. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001; 108:1020-4.
68. Verrotti A, Latini G, di Cordia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8:131-4.
69. Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117:490-4.
70. Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Arch Dis Child* 1978; 53:660-3.
71. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics* 1977; 59:378-85.
72. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure: antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr* 1980; 97:16-21.
73. Wallace SJ, Smith JA. Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone. *Br Med J* 1980; 280: 353-4.
74. Wolf SM. The effectiveness of phenobarbital in the prevention of recurrent febrile convulsions in children with and without a history of pre-, peri- and postnatal abnormalities. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66:585-7.
75. Heckmatt JZ, Houston AB, Clow DJ, Strehpenson JB, Dodd KL, Lealman GT, et al. Failure of phenobarbitone to prevent febrile convulsions. *Br Med J* 1976; 1:559-61.
76. Bassan H, Barzilay M, Shinnar S, Shorer Z, Matoth I, Gross-Tsur V. Prolonged febrile seizures, clinical characteristics, and acute management. *Epilepsia* 2013; 54:1092-8.
77. Lee K, Melchior JC. Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood. *Eur J Pediatr* 1981; 137:151-3.
78. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions—a randomized therapeutic assay: sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics* 1984; 15:37-42.
79. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kense-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:9861-6.
80. Herranz JL, Amijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia* 1984; 25:89-95.
81. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II—Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1311-5.
82. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Connell Jones M, Dagan R, Hansen J, et al. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clin Infect Dis* 2004; 39:389-94.
83. Principi N, Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12:885-92.
84. Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:181-7.
85. Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics* 2000; 106:E51.
86. Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G. Symptoms after primary immunisation with DTP and with DT vaccine. *Lancet* 1984; 2:146-9.
87. Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91:1158-65.
88. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine: a postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:457-60.
89. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381:825-35.
90. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345:656-61.
91. Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:364-71.
92. Koskineniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttillainen M, Hergard E, et al. Epidemiology of encephalitis in children: a prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997; 156:541-5.
93. Dagan R. Immunisation with a pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Int J Clin Pract* 2002; 56:287-91.
94. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:624-8.
95. Alper ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106: 505-11.
96. Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo DB, Hamilton RC, Tarle JM, et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child* 1988; 142:62-5.
97. Ipp MM, Gold R, Greenberg S, Goldbach M, Kupfert BB, Lloyd DD, et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:721-5.
98. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, Miura H, Hara M. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996; 18:479-84.