

Relación entre prematuridad y desarrollo de crisis convulsivas febriles

Camila Andrea Nova Niño

Médico residente de Pediatría UIS

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Director

Dr. Jairo Rodríguez Hernández

Neurólogo pediatra

Codirectora

Dra. Andrea Rangel Díaz

Neuróloga pediatra

Asesor metodológico

Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez

Médico Pediatra M. Sc. Epidemiología

Universidad industrial de Santander

Facultad de Salud - Escuela de Medicina

Especialización en Pediatría

Bucaramanga

2022

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que hicieron partícipes de este trabajo, fueron no solo apoyo investigativo, de conocimiento, sino emocional. Dios, mis padres, mi familia, mi esposo, mis amigos, mis directores, profesores y compañeros. Muchas gracias a todos.

Resumen

Título: Relación entre prematuridad y desarrollo de crisis convulsivas febriles*

Autor: Camila Andrea Nova Niño**

Palabras clave: anemia, crisis, convulsión, crisis febril, fiebre, y prematurez y crisis.

Introducción: Las crisis epilépticas febriles ocurren en el 2 – 5% de niños entre 6 a 60 meses. Se ha relacionado la prematurez como un factor de riesgo para el desarrollo de crisis febriles, calculando una prevalencia entre el 5 al 20%.

Objetivo: establecer la asociación entre prematuridad y el desarrollo de crisis epilépticas febriles.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio analítico de niños entre los 6 a 60 meses de vida, se obtuvo una muestra de 65 casos y 65 controles, la significancia estadística se estableció por medio de pruebas estadísticas condicionales, y la fuerza de asociación se estimó usando regresión logística condicional, ajustando por las potenciales variables de confusión y que también resultarán con un valor de $p < 0.20$ en el análisis comparativo entre los dos grupos.

Resultados: Las crisis febriles se presentaron con mayor frecuencia en el primer año de vida con un 33.8% y en el sexo masculino (56.9%). En nuestro estudio no se identificó relación estadísticamente significativa entre prematurez y crisis febriles, ($p < 0.267$; OR 0.64, IC95% 0.28-1.48).

Conclusiones: La crisis febril es un trastorno de naturaleza benigna, asociada a múltiples factores de riesgo, los niños menores de 5 años, tienen mayor riesgo de presentar crisis febriles al encontrarse en un proceso de maduración neuronal y aquellos con antecedente familiar de convulsión febril.

*

**

Abstract

Title: Relationship between prematurity and development of febrile seizures*

Author: Camila Andrea Nova Niño**

Keywords: anemia, crisis, seizure, febrile crisis, fever, and prematurity and crisis.

Introduction: Febrile epileptic seizures occur in 2 - 5% of children between 6 and 60 months. Prematurity has been associated as a risk factor for the development of febrile seizures, calculating a prevalence between 5 and 20%.

Objective: to establish the association between prematurity and the development of febrile epileptic seizures.

Materials and methods: An analytical study of children between 6 and 60 months of life was carried out, a sample of 65 cases and 65 controls was obtained, statistical significance was established through conditional statistical tests, and the strength of association was estimated. using conditional logistic regression, adjusting for potential confounding variables and which will also result in a $p < 0.20$ value in the comparative analysis between the two groups.

Results: Febrile seizures occurred more frequently in the first year of life with 33.8% and in male (56.9%). In our study, no statistically significant relationship was identified between prematurity and febrile seizures ($p < 0.267$; OR 0.64, 95% CI 0.28-1.48).

Conclusions: The febrile seizure is a disorder of a benign nature, associated with multiple risk factors, children under 5 years of age are at greater risk of presenting febrile seizures as they are in a process of neuronal maturation and those with a family history of febrile seizure.

Tabla de contenidos

Introducción	10
1. Relación entre prematuridad y desarrollo de crisis convulsivas febriles	11
1.1 Definición de convulsión febril	11
1.2 Clasificación	12
1.3 Fisiopatología	12
1.4 Ayudas diagnósticas	14
1.5 Tratamiento	15
1.6 Definición de prematuridad	16
1.7 Efecto de prematuridad en desarrollo cerebral	17
1.8 Prematuridad y crisis febriles	18
2. Objetivos	20
2.1 Objetivo general	20
2.2 Objetivos específicos	20
3. Metodología	21
3.1 Tipo de estudio	21
3.2 Población	21
3.3 Criterios de inclusión	21
3.4 Criterios de exclusión	21
3.5 Proceso de selección	22
3.6 Tamaño de muestra	22
3.7 Variables	23

3.8 Procedimientos	27
3.8.1 <i>Identificación de los pacientes</i>	27
3.8.2 <i>Toma de información</i>	27
3.8.3 <i>Registro de la información</i>	28
3.9 Análisis de datos	29
3.10 Consideraciones éticas	30
4. Resultados	33
5. Discusión	38
6. Conclusión	47
Referencias	48
Anexos	54

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Clasificación</i>	12
Tabla 2. <i>Variables</i>	24
Tabla 3. <i>Edad</i>	34
Tabla 4. <i>Antecedentes maternos</i>	35
Tabla 5. <i>Antecedentes neonatales</i>	35
Tabla 6. <i>Enfermedad causante de fiebre</i>	36
Tabla 7. <i>Otras variables relacionadas</i>	36
Tabla 8. <i>Edad gestacional</i>	37
Tabla 9. <i>Estudios encontrados sobre crisis febril más relevantes</i>	40

Lista de figuras

Figura 1. <i>Gráfico acíclico dirigido que explica la presencia de convulsión febril, incluyendo la relación con prematuridad</i>	19
Figura 2. <i>Población a estudio</i>	34

Lista de anexos

Anexo 1. Cuestionario de estudio

55

Introducción

Las convulsiones febriles son un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencias, con una prevalencia mundial del 2 al 5% (1), no hay cifras nacionales ni locales concretas, pero se presume que sean muy similares a la cifra mundial estimada (2).

Este evento es una de las causas más frecuentes de convulsiones en pediatría, ocasionando en los padres y familia un momento de estrés emocional importante, llevando a consultar al servicio de urgencias para estudio y manejo de los niños (3), por lo tanto, es necesario mantener seguimiento de estos eventos, debido a su alta prevalencia en la población pediátrica (2,4).

A nivel mundial se han realizado múltiples estudios para determinar factores de riesgo que se relacionen con la presentación de estas crisis convulsivas (5,6). Es de resaltar que esta patología es de carácter benigno en la mayoría de los casos y presenta un pronóstico favorable para los niños que la presentan (2,4-7).

En nuestro país existen estudios como el realizado en el Hospital San José por Junco y colaboradores (2), donde caracterizan los factores de riesgo para desarrollo de convulsión febril; sin embargo, existen pocos estudios en los que se permite relacionar, que la prematuridad lleve al desarrollo de crisis febriles, por lo que se considera importante caracterizar a los pacientes entre los seis meses y los cinco años de edad que consultan por convulsión febril y determinar si existe relación con el antecedente de prematuridad.

1. Relación entre prematuridad y desarrollo de crisis convulsivas febriles

1.1 Definición de convulsión febril

Según la Academia americana de Pediatría (AAP), se considera episodio convulsivo febril en paciente entre 6 meses a los 5 años de vida, sin evidencia de infección del sistema nervioso central o una causa orgánica definida como metabólica, lesiones ocupantes de espacio, alteraciones del neurodesarrollo, otras alteraciones neonatales o un origen congénito o genético (8).

Se considera un evento benigno, con un porcentaje de presentación del 2 al 5% en la población pediátrica a nivel mundial, incrementándose un poco esta prevalencia en los países del continente asiático y africano (4,9,10). Se ha observado mayor presentación entre los 6 meses a los 3 años de vida, con pico a los 18 meses, siendo menos frecuentes en mayores de 4 años (4,11); y más frecuente en el género masculino en relación 2:1 (3).

Respecto a la temperatura se ha observado que en un 21% aparecen en la primera hora del evento febril, el 57% en las primeras 24 horas y el 22% después de las 24 horas de iniciada la fiebre cuando esta continúe (12,13). Se ha evidenciado en algunos casos donde el evento febril no se ha detectado antes de la convulsión, pero este, está presente en las horas siguientes posterior a la convulsión febril.

1.2 Clasificación

Tabla 1.

Clasificación

Características	Convulsión febril simple	Convulsión febril compleja
Duración	Corta (< 15 minutos)	Larga (> 15 minutos)
Tipo de convulsión	Tónico- clónica generalizada	Focal que a veces progresa a generalizada
Recurrencia	No en las siguientes 24 horas	Repeticiones durante las siguientes 24 horas.
Postictal	No patología	Parálisis de Todd
Porcentaje de presentación	70 - 85%	10- 30%

Nota: Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. BMJ. 2015;351(August):1-7 (14)

1.3 Fisiopatología

La etiología de las crisis febriles se considera multifactorial, asociándose la vulnerabilidad en el desarrollo del sistema nervioso central ante la fiebre en combinación con factores genéticos y del medio ambiente. Durante el proceso de maduración cerebral, se ha observado que hay una mayor excitabilidad neuronal durante las etapas más tempranas de la vida que predispone al niño a convulsiones febriles debido a que tienden a presentar el umbral convulsivo es más bajo (7,15). También se ha observado la posible existencia de una alteración en la mielinización cerebral, que lleva a la inmadurez de los mecanismos de termorregulación en estas edades de la vida, permitiendo el incremento de consumo de oxígeno en cualquier proceso febril o la existencia de

una capacidad limitada para el aumento del metabolismo energético celular al elevarse la temperatura (16).

La genética se ha considerado un factor importante al evidenciar relación con la alteración de los loci de cromosomas 1q31, 2q23-34, 3p24.2-23, 3q26.2-26.33, 5q14-15, 5q34, 6q22-24, 8q13-21, 18p11.2, 19p13.3, 19q, y 21q22, que llevan a mayor predisposición de crisis convulsivas en estos pacientes (17–19).

Estudios han mostrado en pacientes con crisis convulsivas febriles en comparación con pacientes control, un incremento en los niveles de interleucinas, factor de necrosis tumoral α y óxido nítrico que permiten de forma directa e indirecta modular los efectos neuronales y neurotóxicos de los neurotransmisores que llevan a inflamación y excitabilidad de las neuronas. Esto se observa durante un proceso infeccioso, donde los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias se elevan, llevando a una respuesta inflamatoria aumentada que a su vez lleva al incremento de la temperatura corporal y que posteriormente se presente una convulsión febril (20,21).

Straussberg y colaboradores (22) reportaron un aumento en los niveles de interleucina 6 y 10 en respuesta a lipopolisacáridos bacterianos y virales en pacientes con crisis convulsivas; esta respuesta ante bacterias y virus también se ha visto relacionada con un aumento importante en los niveles de interleucina 1, la cual es un pirógeno endógeno importante, que actúa a nivel de hipotálamo asociado a la síntesis de prostaglandina E2 (20,23).

Es importante aclarar que las anteriores características mencionadas como posibles hipótesis del desarrollo de convulsiones febriles no se han comprobado plenamente en la población, sin embargo, estas pueden existir como una mezcla entre ellas llevando al desenlace de la crisis en la población pediátrica.

Los factores de riesgo asociados a convulsión febril se encuentra en un tercio de los casos, donde se destaca el antecedente familiar de episodios convulsivos (con o sin fiebre) (15), la vacunación 72 horas antes con las vacunas del DPT, triple viral, influenza y neumococo asociándose con activación de la respuesta inflamatoria (24,25), la anemia ferropénica, la infección viral que no involucre sistema nervioso central, como la infección gastrointestinal, tracto respiratorio superior, infecciones urinarias, exantemáticas, otitis media aguda se relacionan más con crisis febriles, además de la atopia e inmadurez del sistema nervioso (26,27).

Otro factor de riesgo que se ha evidenciado es los niños que nacen prematuros, los cuales presentan mayor susceptibilidad a las convulsiones febriles y sobre todo si se ha relacionado con uso de corticoesteroides posnatales (9).

1.4 Ayudas diagnósticas

En la práctica clínica y en estudios a nivel mundial se ha recomendado realizar exámenes para evaluar el síndrome febril que ha desencadenado la crisis convulsiva y que podría llevar a complicaciones si no se realiza en abordaje pertinente ante estas infecciones en cada paciente (14,16).

A cerca del requerimiento de realizar estudios avanzados para las crisis febriles, múltiples estudios han considerado la no necesidad de realizarlos, puesto que no aportan cambios en el abordaje de los pacientes, y en algunos casos pueden llevar a instaurar terapias que no traen beneficios significativos para estos pacientes (12,28). Esta decisión se ha tenido en cuenta al observar que más del 70% de las convulsiones febriles son simples y su recurrencia es poca, a diferencia de las crisis convulsivas complejas que se presentan en menos del 30% de los pacientes,

en los cuales se evaluará según las características del paciente y sus factores asociados para realizar en ellos estudios como electroencefalograma y resonancia magnética. Sin embargo, se ha visto que a pesar de que se obtenga un electroencefalograma con alteraciones epileptogénicas, esto no quiere indicar que estos pacientes vayan a desarrollar crisis convulsivas afebriles en el futuro, pero si se debe mantener un seguimiento estricto de ellos para evaluar la necesidad según la evolución clínica de manejo farmacológico (3,10,12).

1.5 Tratamiento

Acerca del manejo de las convulsiones febriles, se han presentado múltiples discusiones sobre la necesidad de hacerlo o no, por lo que, en el transcurso de los años a través de los estudios de cohorte realizados, se ha logrado llegar al consenso que es una condición benigna y que no requiere tratamiento (16). Sobre la necesidad de dar manejo antipirético con acetaminofén u otro medicamento, esto solo se ha considerado para permitir un adecuado confort del paciente, sin evidenciar que el uso continuo del medicamento lleve a disminuir la posibilidad de recurrencias en ellos de las crisis convulsivas (10).

Según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, no recomiendan realizar manejo a largo plazo para tratar pacientes que hayan presentado convulsiones febriles simples, debido al bajo porcentaje de complicaciones, secuelas o recurrencias en este grupo de pacientes (10,16,17). Es importante resolver dudas a los padres y a las familias sobre esta entidad y qué hacer ante una posible repetición.

El abordaje terapéutico se evaluará solo en aquellos pacientes que presenten convulsiones febriles complejas y que además presenten factores de riesgo que puedan llevar a recurrencia de

las mismas, por lo cual se verá necesario el inicio de manejo anticonvulsivante y seguimiento estricto por parte de especialistas para disminuir riesgo de complicaciones y secuelas a corto y largo plazo (3,16,29).

1.6 Definición de prematuridad

Se define como prematuridad a todo recién nacido que nace antes de la semana 37 de gestación, considerándose extremo a menos de 28 semanas, muy prematuro de 28 a 31.6 semanas, moderado de 32 a 33.6 semanas y tardío de 34 a 36.6 semanas (30).

Dentro de algunos de los factores de riesgo relacionados con nacimiento prematuro, se encuentran madre adolescente o mayor de 35 años, periodo intergenésico corto, infecciones urinarias, intrauterinas, entre otras, el trastorno hipertensivo relacionado con el embarazo, la ruptura prematura de membranas, los trastornos placentarios, el tabaquismo, el embarazo múltiple, las alteraciones congénitas, entre otras (5,10).

El recién nacido pretérmino tiene mayor probabilidad de presentar patologías como síndrome de dificultad respiratoria, asfixia perinatal, lesiones del sistema nervioso central como la hemorragia interventricular, sepsis, ductus arterioso persistente, ictericia, enterocolitis necrotizante, hipoglucemia, que afortunadamente no en todos los casos llegan a presentar lesiones permanentes que alteren el desarrollo normal de los niños (11,27,31).

1.7 Efecto de prematuridad en desarrollo cerebral

La prematuridad tiene diversas etiologías, complicaciones y pronóstico. Se considera que durante el segundo e inicio del tercer trimestre de embarazo ocurren diversos cambios a nivel cerebral que permiten un desarrollo adecuado de este, como la migración neuronal, la proliferación de células gliales, la formación de axones y espinas dendríticas, el establecimiento de sinapsis, el inicio de la mielinización, la muerte celular programada y la estabilización de las conexiones corticales (31–33). Estos eventos permiten una reducción en la densidad de sinapsis existentes, lo cual permitirá un manejo más eficiente de la información y por ende el desarrollo adecuado de cada neonato. Este proceso es modificado genéticamente con interacciones precisas durante la vida intrauterina dando lugar a mayor eficiencia del sistema neurológico.

El ambiente extrauterino tiene condiciones muy diferentes a las condiciones in útero, esto sumado a las posibles complicaciones relacionadas con el nacimiento prematuro genera importantes modificaciones en la respuesta cerebral, lo cual puede afectar muchos de los eventos del desarrollo cerebral antes mencionados. Esta afectación dependerá del momento exacto del periodo gestacional en que actuó el agente causal, y de la naturaleza y la duración de los posibles agentes lesivos prenatales y posnatales (33).

Las anomalías cerebrales producidas podrían contribuir a explicar los problemas cognitivos, conductuales, emocionales y riesgo de enfermedades que aparecen a corto y largo plazo en los niños prematuros; en este caso nos lleva a relacionar esta inmadurez cerebral con mayor susceptibilidad a desencadenar diversos eventos entre estos, las crisis convulsivas febriles en comparación con niños nacidos a término (6,34,35).

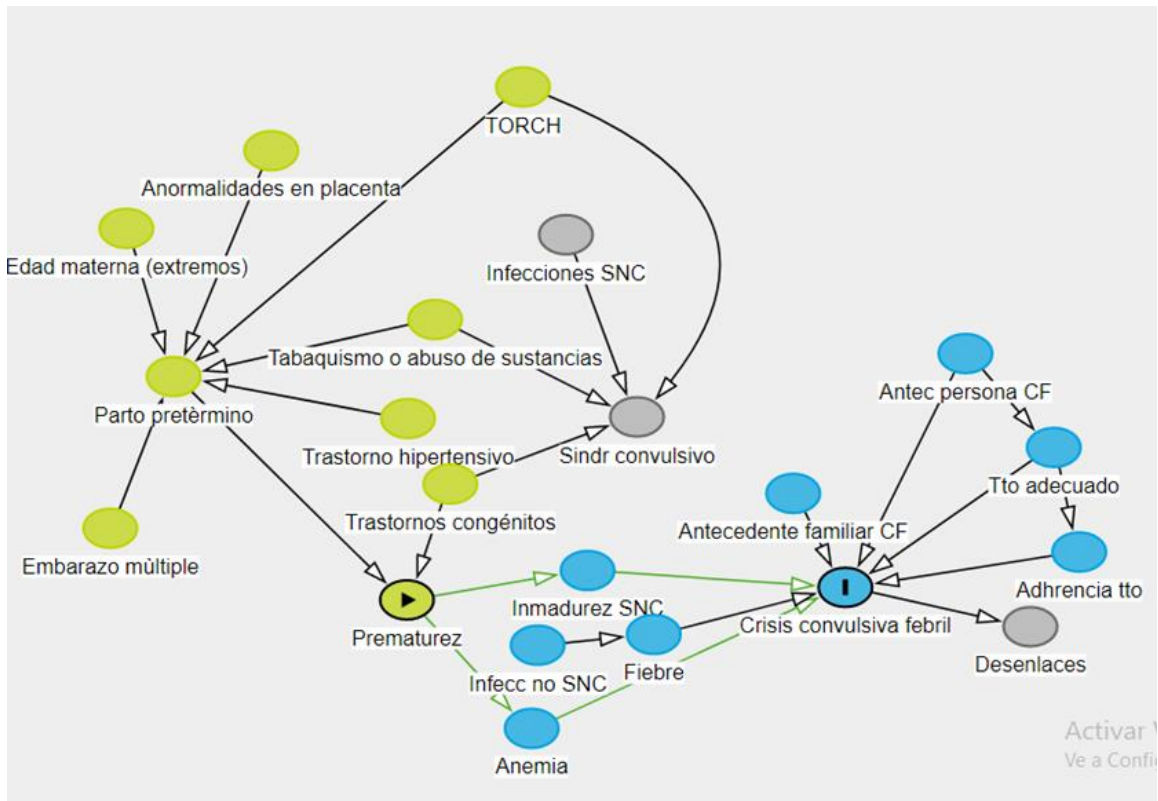
1.8 Prematuridad y crisis febriles

Desde hace varios años se ha realizado estudios relacionando la prematuridad con crisis convulsivas febriles, Forsgren y colaboradores (26), consideraron este factor con mayor relación en la población prematura (< 37 semanas de gestación) o con los niños y niñas que nacieron con peso inferior a 2500 gramos, calculando una prevalencia estimada entre el 5 al 20% de esta población; de allí que se encuentra más plausible que la asociación sea más fuerte en prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional, puesto que se han relacionado con mayor inmadurez cerebral. Esto se puede evidenciar en el estudio realizado por Huang y colaboradores (9), quienes en su estudio relacionaron los recién nacidos pretérmino con el riesgo de presentar susceptibilidad a convulsiones, y a su vez, mayor frecuencia con crisis febriles con respecto a la población general, debido a que durante la etapa prenatal están expuestos a varios cambios neurohormonales asociados a la inmadurez cerebral, que llevan a pequeños sucesos hipóxico isquémicos y otros factores que intervienen durante este tiempo gestacional y posnatal, llevando a aumentar la predisposición a inmadurez en el sistema nervioso central asociando a posibles alteraciones en la excitabilidad cerebral y por ende mayor posibilidad para crisis convulsivas (7,9,27).

Sin embargo, la información disponible respecto a la asociación entre prematuridad y crisis febriles es limitada, así como tampoco hay claridad respecto al impacto de los factores de riesgo para gestación prematura, la edad gestacional y comorbilidades neonatales en el riesgo de presentar crisis febriles (7,9,35).

Figura 1.

Gráfico acíclico dirigido que explica la presencia de convulsión febril, incluyendo la relación con prematuridad



2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Establecer si existe asociación entre prematuridad y el desarrollo posterior de convulsiones febriles.

2.2 Objetivos específicos

- Describir los grupos de edad cronológica de mayor prevalencia de convulsiones febriles en el Hospital Universitario de Santander y Clínica Materno- infantil San Luis.

- Evaluar las infecciones más frecuentes relacionadas en crisis febriles.

- Explorar la edad gestacional al nacimiento de mayor relación con crisis febriles.

- Explorar si los factores de riesgo maternos para prematuridad como hipertensión asociada con el embarazo, diabetes gestacional, infecciones, entre otros, tienen relación para el desenlace de episodios convulsivos febriles.

- Identificar si las complicaciones más frecuentes en los recién nacidos como ictericia, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis temprana y tardía, se relacionan con el desarrollado de episodios convulsivos febriles.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio de asociación tipo casos y controles donde se tendrán dos grupos con presencia de fiebre, uno con episodio convulsivo febril (casos) y otro sin este (controles), pareados por edad de presentación del episodio febril, entre quienes se evaluarán los antecedentes relacionados como prematuridad y factores prenatales.

3.2 Población

La población sujeta a estudio serán pacientes entre los 6 meses a los 5 años de vida que ingresen por fiebre al servicio de urgencias en el Hospital Universitario de Santander y Clínica materno- infantil San Luis.

3.3 Criterios de inclusión

Se incluirán en el estudio pacientes entre los 6 meses a 5 años de vida que hayan presentado uno o más episodios convulsivos febriles: simple o compleja.

3.4 Criterios de exclusión

Se excluirán a los pacientes en quienes no se confirme la presencia de fiebre, aquellos que presenten antecedente de evento hipóxico- isquémico, infecciones del sistema nervioso central, malformaciones del sistema nervioso central, enfermedades genéticas, epilepsia o trauma cráneo encefálico.

3.5 Proceso de selección

Se considerará caso a todo paciente que ingrese al servicio de urgencias con clínica de fiebre ($T > \neq 38^{\circ}\text{C}$); quienes presenten en ese episodio febril convulsión(es), en un lapso de 24 horas antes, durante o después del episodio febril. El control será el siguiente paciente del mismo sexo y edad o hasta 6 mes más del caso y que consulte a la misma institución por fiebre, pero sin que desarrolle el episodio convulsivo. Ejemplo, para un paciente caso niña de 30 meses y convulsión febril, su control será la siguiente niña de entre 30 y 36 meses de edad que consulte por fiebre, pero no convulsione. En todo los casos y controles se evaluarán los antecedentes perinatales y neonatales.

3.6 Tamaño de muestra

La hipótesis de trabajo es que la prevalencia de convulsiones febriles en los servicios de urgencia oscila entre 2 y 5%; pero entre prematuros se espera que esta prevalencia ascienda a 5 a 20%.

Bajo supuestos $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$, hay tres escenarios a analizar. Si la prevalencia de convulsión febril aumenta del 2% entre no prematuros a 5% entre prematuros, el tamaño de

muestra sería de 852 en cada brazo del estudio; si esta aumenta del 5% al 20%, el tamaño de muestra será de 114 en cada brazo; y si pasa del 2% al 20%, será de 73 en cada brazo. Ahora bien, al ser un estudio pareado, el tamaño de muestras se reduce a 609, 85 y 51, respectivamente. De manera que se considera que para cumplir el objetivo primario de este estudio se han de evaluar **85** parejas de pacientes.

3.7 Variables

Se recogerán variables cuantitativas y cualitativas las cuales se obtendrán de la historia clínica al ingreso en el servicio de urgencias inicialmente y en servicio de hospitalización según corresponda e información obtenida del familiar acompañante.

Dentro de estas tendremos la edad, sexo, características de la convulsión, antecedente familiar de convulsiones, antecedentes maternos prenatales, complicaciones neonatales, anemia y vacunación previa al evento, las cuales serán clasificadas según variables sociodemográficas (edad y sexo), relacionadas con la convulsión (clasificación y antecedente familiar), prenatales (complicaciones maternas), nacimiento (edad gestacional y complicaciones neonatales) y causa de episodio febril (anemia y enfermedad infecciosa causante).

Tabla 2.*Variables*

Nombre	Definición de caso	Tipo de variable	Categorización
Edad	Definición entre edad al nacimiento a años de vida.	Cuantitativa	1. 6 a 12 meses 2. 1- 2 años 3. 2- 3 años 4. 3- 4 años 5. 4- 5 años
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres	Cualitativa	Femenino masculino
Edad gestacional al nacer	Semanas gestacionales al momento del nacimiento.	Cuantitativa	1. No prematuro (>37 semanas) 2. Tardía (<37 semanas a 35 semanas) 3. Moderada (<35 semanas a 32 semanas) 4. Muy prematuros (28- 31 semanas) 5. Extrema (<28 semanas)

Antecedentes maternos	Patología materna durante ese embarazo que requirieron vigilancia e intervención.	Cualitativo	
	THAE (trastorno hipertensivo asociado al embarazo): elevación de cifras tensionales >140/90 mmHg iniciando en semana 20 de gestación.	Cualitativo	Si No
	Diabetes gestacional: elevación de niveles de glucosa por encima de rango normal desde la semana 24 de gestación.	Cualitativo	Si No
	TORSCH: Presencia de infección durante la gestación de CMV, VIH, sífilis, toxoplasmosis, chagas, rubéola o infecciones relacionadas con este perfil.	Cualitativo	Si No
	Infecciones: desarrollo de infecciones durante el embarazo como IVU, vaginosis, neumonías u otras que hayan requerido de manejo antibiótico.	Cualitativo	Si No.
	Patología de la placenta: Trastorno placentario evidenciado por ecografía como abrupcio de placenta o placenta previa.	Cualitativo	Si No

Clasificación de la crisis	Características entre convulsión simple (episodios tónico clónicas generalizados durante menos de 15 minutos y no repiten en 24 horas) y convulsión compleja (episodios focales, prolongados o múltiples en 24 horas).	Cualitativa	
	Inicio de la crisis: Hace referencia al tipo de crisis convulsiva presentada, siendo focal o tónico clónica generalizada.	Cualitativa	1. Focal 2. Tónico clónica generalizada
	Tiempo: Relacionada con el tiempo de duración de la convulsión.	Cuantitativa	1. Menor de 15 minutos 2. Mayor de 15 minutos
	Recurrencia: Repetición del episodio convulsivo durante las 24 horas siguientes al primer episodio convulsivo.	Cualitativa	Si No
	Presencia de parálisis de Todd: Evidencia de paresia o parálisis de la extremidad o hemicuerpo posterior a la convulsión.	Cualitativa	Si No

Anemia	Enfermedad que evidencia disminución de niveles de hemoglobina por debajo de 11 gr/dl	Cuantitativa	Leve (9-11 gr/dl) Moderada (7-9 gr/dl) Severa (<7 gr/dl)
Vacunación	Vacunación previa a crisis febril (72 hrs antes)	Cualitativa	Si No
Antecedente familiar de convulsiones	Presencia de episodios convulsivos afebriles o febriles en la familia	Cualitativo	Si No

Complicaciones neonatales	Presentación de las siguientes:		
	Sepsis temprana: infección durante las primeras 72 horas de vida con cultivo positivo y necesidad de cubrimiento antibiótico.	Cualitativa	Si No
	Sepsis tardía: infección posterior a las primeras 72 horas de vida con cultivo positivo y requerimiento de cubrimiento antibiótico.	Cualitativa	Si No
	Ictericia neonatal: presencia de tinte icterico e hiperbilirrubinemia con necesidad de intervención médica.	Cualitativa	Si No
	Síndrome de dificultad respiratoria: presencia de dificultad respiratoria con necesidad de oxígeno suplementario y/o requerimiento de ventilación mecánica.	Cualitativa	Si No

Enfermedad febril debido a infección.	Episodio febril relacionado con síndrome infeccioso.		
	Otitis media aguda: Infección del oído medio menor de 4 semanas.	Cualitativa	Si No
	Faringoamigdalitis: Infección de viral o bacteriana de faringe y amígdalas.	Cualitativa	Si No
	Neumonía: Infección viral o bacteriana del tracto respiratorio inferior.	Cualitativa	Si No
	Infección de tracto gastrointestinal: Presentación de infección viral o bacteriana debido a enfermedad diarreica aguda o colitis.	Cualitativa	Si No
	Infección de vías urinarias: Presencia de infección bacteriana debido a cistitis o pielonefritis.	Cualitativa	Si No

3.8 Procedimientos

3.8.1 Identificación de los pacientes

Todo paciente que llegue al servicio de urgencias del Hospital Universitario de Santander y Clínica materno infantil San Luis entre las edades de 6 meses a 5 años que consulte por fiebre asociada o no a convulsión febril, se evaluarán si cumplen criterios de inclusión o exclusión, se les explicará sobre el estudio a realizar, dándoles a conocer la metodología y el consentimiento informado, procediendo a la lectura del mismo y definir la participación en el estudio.

Aquellos que acepten a ser parte del estudio, se procederá a realizar las preguntas pertinentes para este.

3.8.2 Toma de información

Se realizará la obtención de la información por medio los datos obtenidos al momento de la consulta en el servicio de urgencias y/o hospitalización, donde lo primero a realizar la identificación del paciente que cumpla con los criterios del estudio y posterior a esto, se realizará la lectura y explicación del consentimiento informado, donde al presentar confirmación por parte del familiar acompañante, se realizará la firma del consentimiento y llenado del formato de preguntas, diligenciado con la ayuda de los médicos que se encuentran en cada institución participante y los auxiliares de investigación del proyecto, los cuales corresponden a 2 estudiantes de Medicina e integrantes del grupo de investigación PAIDOS y una médico general, donde se

obtendrán datos relacionadas con el paciente asociados a su enfermedad actual y los antecedentes, personales y maternos.

Luego de esto, el formato de preguntas junto con el consentimiento informado diligenciado, serán recogidos de las dos instituciones por el investigador principal (Dra. Camila Andrea Nova Niño, médico residente de Pediatría UIS), quien será la única persona que tendrá acceso a la información de los pacientes confirmados para el proyecto; estos formatos serán revisados por el investigador principal, verificando el llenado completo de los mismos, y si existe algún dato faltante, por medio de la aprobación de las instituciones a estudio (se adjunta formato de acuerdo de confidencialidad), se podrá acceder a la información encontrada en la historia clínica de los pacientes para poder completar los datos faltantes, si existen. Es de mencionar nuevamente, que solo el investigador principal, tendrá acceso a la información relacionada con los pacientes admitidos en el proyecto de estudio.

3.8.3 Registro de la información

Posterior a determinar si los pacientes cumplen con los criterios de inclusión, llenado de consentimiento informado y toma de datos, se realizará un formato con las variables asociadas al estudio, para así poder realizar el análisis de los datos obtenidos, determinando en cada caso, si corresponde acaso o control. Se otorgará un número aleatorio a cada paciente para mantener la confidencialidad de la identidad del paciente como se.

3.9 Análisis de datos

Es el estudio se evaluará a la población pediátrica entre 6 meses y 5 años de vida que acudan al servicio de urgencias del Hospital Universitario de Santander y la Clínica materno infantil San Luis por fiebre, donde se evaluará el desarrollo de episodio convulsivo febril durante este periodo febril, dividiéndose en dos grupos, siendo casos aquellos que presenten el episodio convulsivo febril y controles aquellos que no presenten el episodio convulsivo febril. En ambos grupos se evaluarán factores de riesgo, los cuales se organizaron en variables cualitativas como sexo, clasificación de la convulsión, antecedente familiar de convulsión, complicaciones maternas, complicaciones neonatales y enfermedad infecciosa causante, y variables cuantitativas como edad, edad gestacional al nacimiento y rango de anemia.

Para analizar estos datos, primero se describirán las dos poblaciones empleando número absolutos y proporciones para las variables cuantitativas; para las cualitativas, se emplearán medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico –RIQ–), según fuese la distribución de los datos. La significancia estadística de las diferencias entre los grupos se establecerá por medio de pruebas estadísticas condicionales, incluyendo X^2 y prueba t de student, entre otras, dado que los dos grupos no son independientes en su proceso de selección. La fuerza de asociación entre el antecedente de prematuridad y la presencia de convulsión febril se estimará usando regresión logística condicional, ajustando por las potenciales variables de confusión definidas en la figura 1 y que también resulten con un valor de $p < 0.20$ en el análisis comparativo entre los dos grupos. Se considerarán significativas diferencias con $\alpha < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizarán en Stata/SE 16.1 (StataCorpLLC, CollegeStation, USA, 2020).

3.10 Consideraciones éticas

Este estudio será realizado en 2 instituciones hospitalarias para lo cual se solicitará el aval por parte del comité de ética médica de la Universidad industrial de Santander, el Hospital Universitario de Santander y la Clínica Materno-infantil San Luis, para poder dar uso de la información obtenida en las historias clínicas del sistema que manejan estas instituciones de gran prestigio.

Este protocolo se está rigiendo bajo las consideraciones éticas internacionales que se promulgan en la Declaración de Helsinki de 2017, la 64^a Asamblea General de Fortaleza- Brasil de 2013, el informe de Belmont de 1979, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) de 2016 y la guía de buenas prácticas clínicas.

Además, se rige por la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, donde el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, este estudio se considera un estudio “sin riesgo”, según el numeral A del Artículo 11 de la resolución colombiana, donde se evidencia que no se realizara ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se considerará la revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Al ser un estudio que recogerá los datos a partir de las historias clínicas, se realizará un consentimiento informado escrito, para que se garantice un acuerdo de confidencialidad entre los participantes y el personal de salud.

Este estudio tiene en cuenta los siguientes principios:

Respeto y autonomía, permitiendo mantener la privacidad de cada uno de los participantes, respetando su autonomía y la participación durante el estudio.

Beneficencia/no maleficencia: permitirá evaluar los factores modificables y no modificables de cada participante y definir la necesidad de manejo tempranos o medidas de alerta para las familias, por lo cual no generará beneficio actual, sino para la comunidad a futuro. Además, es de recalcar, que no producirá ningún daño en los pacientes participantes.

Justicia: se tendrá en cuenta a todos los pacientes que ingresen al servicio de urgencias con episodio febril y se evaluará la posibilidad de crisis febril según lo evidenciado a la historia clínica.

Al ser un estudio que recolectará datos obtenidos en la historia clínica, toda la información se tendrá bajo estricta confidencialidad y sólo será manejada por los investigadores del estudio. Se recolectarán los datos, se confirmarán, posteriormente serán llevados a una base de datos, donde serán anonimizados los datos de los participantes, brindándoles un código, el cual, solo será conocido por el investigador principal, quien será la persona que custodiará de todos los datos del estudio. Luego, los resultados serán evaluados de forma colectiva, no de forma individual, y serán dados a conocer en un documento final. Estima el manejo de la información durante un periodo aproximado de 14 meses, tiempo en el que se recolectarán los datos requeridos y se analizarán. Al finalizar el proyecto, la información obtenida se mantendrá en la base de datos del investigador principal, el cual es el único responsable del manejo de esta y no será utilizada para otros fines diferentes al utilizado en el estudio. Es importante aclarar que el estudio también se rige por la Ley 1581 de 2012 - Habeas data, donde cualquier dato que se encuentre en una base de datos y se requiera de su utilización, se debe informar al titular y solicitar su autorización para poder ser utilizados.

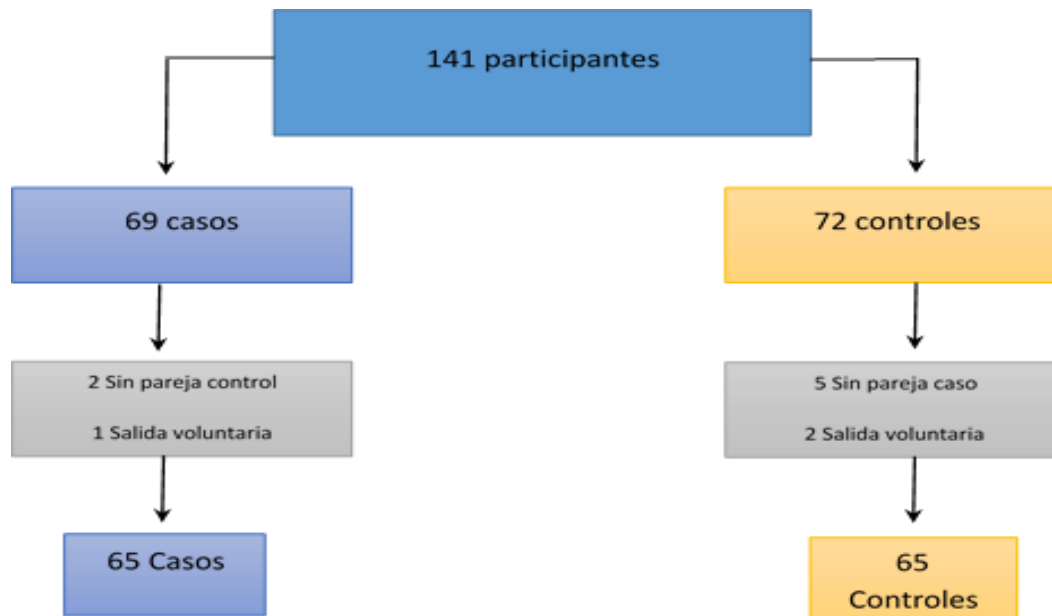
El diseño metodológico se considera adecuado y los investigadores son personas capacitadas para realizar el estudio y promover el bienestar de los participantes.

Este estudio a realizar no genera ningún conflicto de interés, ni proporciona un beneficio económico.

4. Resultados

En este estudio se tomó en cuenta el total de pacientes atendidos entre el periodo de enero a noviembre de 2022, con edades oscilantes entre los 6 meses a los 5 años, a nivel del Hospital Universitario de Santander (HUS), donde se encontró que se atendieron un total de 1.441 pacientes durante este periodo, evidenciando una prevalencia de crisis febril en esta población de 3.7%. A su vez, se intentó obtener el dato total de pacientes atendidos durante este periodo de tiempo en la otra institución, pero no fue posible obtener esta cifra, por lo tanto, la prevalencia de crisis febril en esta institución no fue posible estimarse.

Se logró la recolección de 141 pacientes entre enero y noviembre de 2022 (Figura 3). Inicialmente se identificaron 69 casos y 72 potenciales controles. Para dos de los casos no fue posible encontrar pareja control y para 5 potenciales controles no fue posible encontrar pareja caso. Adicionalmente, 3 participantes rechazaron participar luego de dar su consentimiento dado por temor por parte del familiar ante posible mala utilización de los datos para otros fines diferentes al académico; adicionalmente, un paciente caso tuvo que excluirse, puesto que no cumplía criterio de edad (4 meses de vida). Al final se consideró que, dado por el tiempo de recolección de los participantes, era posible hacer el análisis de una muestra de 65 parejas en total, correspondiente a 130 participantes (65 casos y sus 65 controles pareados por sexo y edad).

Figura 2.*Población a estudio*

La población a estudio se caracterizó por ser de predominio masculino (56.9%). Las crisis febriles se presentaron con mayor frecuencia durante los 3 primeros años de vida, siendo más predominante durante el primer año de vida con un 33.8% (Tabla 3). No hubo diferencias de edad entre los dos grupos de pacientes ($p < 0.995$).

Tabla 3.*Edad*

Años de vida cumplidos	Caso	Control
<1	11 (16.9%)	10 (15.38%)
1	22 (33.8%)	23 (35.4%)
2	11 (16.9)	12 (18.5%)
3	13 (20%)	11 (16.9%)

Años de vida cumplidos	Caso	Control
4	3 (4.6%)	4 (6.1%)
5	5 (7.7%)	5 (7.7%)

Dentro de las variables estudiadas (Tabla 4, 5, 6 y 7), se evidenció que no existía relación entre crisis febriles y los diferentes antecedentes maternos y neonatales. Sin embargo, se encontró una relación entre la presencia de faringoamigdalitis y el desarrollo de crisis febriles (Casos 27.7% vs control 6.1%, $p < 0.001$); al igual que la relación entre antecedente familiar de convulsión y crisis febriles (Casos 58.5% vs controles 26.1%, $p < 0.001$). Con respecto a las variables de anemia y vacunación, no se encontró asociación en el presente estudio.

Tabla 4.

Antecedentes maternos

Antecedentes maternos	Caso	Control	Valor p
THAE	9 (13.8%)	8 (12.3%)	0.795
Diabetes Mellitus	1(1.5%)	8 (12.3%)	0.171
TORSCH	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1.000
Infección	17 (26.1%)	20 (30.8%)	0.561
Alteración placentaria	1 (1.5%)	5 (7.7%)	0.095

Tabla 5.

Antecedentes neonatales

Antecedentes neonatales	Caso	Control	Valor p
Sepsis temprana	2 (3.1%)	5 (7.7%)	0.244
Sepsis tardía	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0.561

Antecedentes neonatales	Caso	Control	Valor p
Ictericia neonatal	6 (9.2%)	9 (13.8%)	0.410
SDR	4 (6.1%)	3 (4.6%)	0.698

Tabla 6.*Enfermedad causante de fiebre*

Enfermedad febril	Caso	Control	Valor p
OMA	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0.648
Faringoamigdalitis	18 (27.7%)	4 (6.1%)	0.001
Neumonía	6 (9.2%)	7 (10.7%)	0.770
EDA	13 (20%)	15 (23.1%)	0.670
IVU	5 (7.7%)	7 (10.8%)	0.545

Tabla 7.*Otras variables relacionadas*

	Caso	Control	Valor p
Anemia	19 (29.2%)	23 (35.4%)	0.453
Vacunación previa	1 (1.5%)	0	0.315
Antecedente familiar convulsión	38 (58.5%)	17 (26.1%)	<0.001

Evaluando la relación entre prematuridad y el desarrollo de crisis febriles en la población a estudio, no se identificó relación entre estas dos variables, donde se presentaron 9 participantes con antecedente de prematuridad (14.1%) en el grupo de casos, contra 14 participantes con este mismo antecedente (21.5%) en el grupo de los controles ($p < 0.267$; OR 0.64, IC95% 0.28-1.48). A su vez, se observó que, dentro de la población prematura, se evidencio más el antecedente de

prematurez tardía tanto en casos como controles (12.3% vs 13.8% respectivamente) y ningún participante con antecedente de prematurez extrema. (Tabla 8)

Tabla 8.

Edad gestacional

Edad gestacional	Casos	Controles
A término	56 (86.1%)	51 (78.4%)
Pretérmino tardío	8 (12.3%)	9 (13.8%)
Pretérmino moderado	0 (0%)	3 (4.6%)
Pretérmino muy prematuros	1 (1.5%)	2 (3.1%)
Pretérmino extremo	0 (0%)	0 (0%)
Total	65 (100%)	65 (100%)
Valor p 0.305		

5. Discusión

Al finalizar este estudio, se evidenció que, dentro de los múltiples factores de riesgo relacionados con crisis febriles, la presencia de prematurez no mostró una relación con el desarrollo de crisis febril ($p < 0.267$, OR 0.64 e IC95% 0.28- 1.48), a diferencia de lo encontrado en algunos artículos a nivel mundial, donde se encuentra una relación estimada del 5 al 20% entre ser prematuro y el riesgo de crisis febriles (26), sobre todo en aquellos con prematurez extrema y muy prematuros. En el estudio de Huang y colaboradores (9) demostró cómo en los recién nacidos pretérmino y expuestos a corticoides prenatales, existía mayor predisposición a la crisis febril.

A su vez, en la literatura se encuentra como el hecho de estar en mayor exposición a unidades de cuidado intensivo neonatal u hospitalización durante el periodo neonatal, predispone a aumentar el riesgo de crisis febril; en el estudio de Smith y colaboradores (38), se describe que la estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales por más de 28 días (OR 5,6), se podría relacionar con mayor retraso en el neurodesarrollo (OR 4,9), afectar un sistema nervioso vulnerable y por ende llevar a aumentar la susceptibilidad a la fiebre y al desarrollo posterior de la crisis febril. Sin embargo, son pocos los estudios a nivel mundial y en Colombia que pueden soportar con cifras estos resultados. A pesar que se han establecido hipótesis sobre cómo puede generarse esta susceptibilidad, no existe una certeza en cuanto a si la prematurez y la inmadurez cerebral de esta población, puede ser el determinante de presentar con mayor frecuencia las crisis febriles.

Durante el presente estudio se encontró como limitante que no fue posible revisar las historias clínicas anteriores de cada paciente para verificar los antecedentes maternos y perinatales, por lo tanto, se dependía de la información que daban los familiares. Otra limitación encontrada,

es el tamaño de muestra, sin embargo, a pesar de no lograr recolectar el número de pacientes que se había propuesto, se logró realizar el análisis de los datos y poder comparar con los hallazgos encontrados en la literatura internacional y nacional.

A nivel mundial se describe una prevalencia de crisis febriles que oscila entre el 2 al 5% de la población (2, 37), similar a la encontrada en el presente estudio, la cual fue del 3.7% según los hallazgos evidenciados en el Hospital Universitario de Santander, y se estima que la cifra en la Clínica San Luis pueda llegar a ser similar, sin embargo, no fue posible recolectar este dato final en esta institución. Lo anterior permite considerar que los factores de riesgo que llevan a la presentación de crisis febriles son muy similares en todas las poblaciones que asisten a un servicio de urgencias pediátrico, y que los datos de este estudio podrían extrapolarse a nivel mundial.

Según los datos obtenidos durante la consulta realizada para esta investigación, se dispone de muy pocos estudios nacionales, en donde al revisar la literatura se encontraron 3 estudios disponibles al público (2, 44, 45); para citar unos, el realizado por Ramírez y colaboradores en el 2010 (2) evalúa los factores de riesgo para crisis febril en una población pediátrica que consulta al Hospital San José de Bogotá; en el otro realizado por Ramírez y colaboradores en el año 2012 (44), realizan una revisión del tema con búsqueda de bibliografía mundial y nacional evidenciando nuevamente la poca estimación a nivel de Colombia sobre la prevalencia de crisis febriles en nuestra población infantil. Sobre todo, es de destacar que no se encontró alguno que describa la prematurez como un factor de riesgo importante de crisis febril.

En términos generales, las características de la población del estudio coinciden con lo descrito en los diversos estudios internacionales.

Tabla 9.

Estudios encontrados sobre crisis febril más relevantes

Fecha	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Conclusión
1999	Risk Factors for a First Febrile Convulsion in Children: A Population Study in Southern Taiwan	Casos y controles	256 pacientes	La presencia de convulsiones febriles en un familiar y el número de episodios febriles por año fueron los predictores independientes y significativos para un caso individual en la poblacional.
2003	Pre-eclampsia and febrile convulsions	Cohorte	54.184	Los niños expuestos a la preeclampsia tuvieron un ligero aumento riesgo de convulsiones febriles, pero la asociación aparentemente fue causada por una gestación más corta.

Fecha	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Conclusión
2007	Childhood Febrile Seizures: Overview and Implications	Revisión de literatura	de -----	Convulsiones febriles infantiles, son benignas, puede ser aterrador y provocar ansiedad para padres y cuidadores.
2008	Recurrencia de crisis febriles en una población chilena	Estudio descriptivo observacional	158 pacientes	La mayoría de los episodios de crisis febriles son simples y el 34% están con riesgo de recurrencia. Los antecedentes familiares de epilepsia y el tipo de convulsión febril son factores de riesgo de recurrencia asociados. El seguimiento de estos pacientes no predice su riesgo futuro de epilepsia.

Fecha	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Conclusión
2010	Fetal Growth Retardation and Risk of Febrile Seizures	Cohorte prospectiva	3372 pacientes	El retraso del crecimiento fetal se asocia con un aumento riesgo de convulsiones febriles en los primeros 2 años de vida.
2013	Primera convulsión febril en niños asistidos en un servicio de emergencia pediátrica	Cohorte	113 pacientes	Los resultados coinciden con los datos reportados por los estudios realizados en otros países en relación con las características de crisis febriles.
2014	Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)	Revisión bibliográfica	-----	La identificación de pacientes con GEFS plus puede dar lugar a más investigaciones y asesoramiento. Es importante determinar los riesgos de crisis

Fecha	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Conclusión
				febriles y las características asociadas.
2015	Febrile seizures	Revisión clínica	-----	Los estudios muestran que el resultado de las convulsiones febriles simples es generalmente benigno, pero en niños con recurrencia o crisis prolongadas, esto puede no ser el caso.
2016	Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months	Casos y controles	596 pacientes	La administración de vacuna de influenza, DPTa y neumococo en el primer día aumenta el riesgo de crisis febril, a diferencia si se aplican por separado.
2017	Relationship between	Metaanálisis	2416	Los resultados de este metanálisis

Fecha	Nombre del estudio	Tipo de estudio	Población	Conclusión
	iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis			sugieren que la anemia está asociada con un mayor riesgo de crisis febriles en niños.

Según la definición dada por la AAP e ILAE de crisis febril, las edades en las que se presentan, está entre los 6 meses a 5 años (8, 43). Algunos estudios han considerado otros rangos de edades. En un estudio realizado en Uruguay, que se basó en la definición de la ILAE de 1993, que describe como “una crisis epiléptica que ocurre en un niño después de la edad de un mes, asociada con una enfermedad febril”; observó que, de los 113 pacientes, ninguno tuvo menos de 6 meses y solo uno tuvo más de 5 años (36, 39). En nuestro estudio, se tomó solo la población que presentaba crisis febril entre los 6 meses a los 5 años, según la definición actual. Sin embargo, se obtuvo un caso de un paciente de 4 meses de vida, con antecedente de prematurez, que presentó crisis febril, pero este no se tuvo en cuenta dentro de los resultados, dado que no cumplía con los criterios de inclusión.

En el estudio se evidenció que el rango de edad donde más se encontraron casos, fue durante los 3 primeros años de vida, siendo más predominante en el primer año de vida con un 33.8% (Tabla 3), similar a lo descrito a nivel mundial donde se observa que se presentan más casos de crisis febril durante los 6 meses a los 3 años de vida, con pico a los 18 meses (4,11).

Dentro de los factores de riesgo relacionados con las crisis febriles, en el estudio no se encontró relación con los antecedentes maternos, como hipertensión arterial inducida por el

embarazo, diabetes gestacional, infecciones como infección de vías urinarias o TORSCH y alteraciones placentarias, ni con los antecedentes neonatales, como sepsis temprana ni tardía, síndrome de dificultad respiratoria, ni ictericia. En la literatura se ha encontrado que los antecedentes maternos patológicos y neonatales tipo estancia prolongada en hospitalización al nacer, si se han relacionado más con el desarrollo posterior de crisis febriles (40, 41).

En cuanto a la asociación con enfermedad febril, los estudios indican que las infecciones más frecuentes relacionadas son la enfermedad diarreica aguda, infección respiratoria superior, infección por virus de la Influenza, Roséola u otras infecciones virales (8, 16, 40, 41). En el presente estudio se identificó una relación entre la presencia de faringoamigdalitis (casos 27.7% vs control 6.1%, $p < 0.001$), pero no ante otras causas de fiebre en los diferentes pacientes participantes.

En la literatura se ha descrito la asociación de anemia con el riesgo de convulsión febril; por ejemplo, en el estudio de Byung y colaboradores, con un OR, 1.98; 95% CI, 1.26–3.13; $p < 0.003$ (37) se encontró una amplia relación; mientras que en nuestro estudio no podríamos hablar de asociación ya que la población estudiada presentaba anemia en un 29.2% de los casos y en los controles un 35.4%, Valor $p < 0.453$.

En relación con la vacunación, en los estudios a nivel mundial, se encuentra como parte de los factores de riesgo para desarrollar crisis febril la vacunación 72 horas antes, donde las vacunas como Difteria, Tétanos y Tos ferina, Sarampión, Paperas y Rubéola, neumococo e Influenza (24, 41) se asocian en mayor proporción, sin una relación causal establecida (25, 41). En nuestro estudio no se evidenció relación entre vacunación con la crisis febril; solo se presentó un caso de un paciente con vacunación por COVID-19, 48 horas antes del evento ictal; sin embargo, el resto de los pacientes que previamente habían recibido esta vacuna, no presentaron crisis febril ($p < 0.315$).

Considerando un factor de riesgo muy relevante, tanto en la literatura mundial como en la nacional, el antecedente familiar de convulsión ya sea febril o afebril, se encuentra fuertemente ligado a esta patología. Se evidencia en porcentaje relevante en los casos obtenidos para el estudio, este factor, encontrándose 58.5% casos vs 26.1% de controles, con un valor $p < 0.001$, similar a lo descrito en estudios previos. Lo anterior se relaciona al factor genético, donde según publicaciones, existen varios genes que predisponen a aumentar la susceptibilidad a la fiebre y por ende a la presentación de crisis febriles. Además, que no hay total claridad de los factores genéticos específicos que influyen, algunos aparentemente identificados, según Nakayama y colaboradores (18), donde identifica algunos loci relacionados con convulsiones febriles en familias numerosas. Lo que se concluye, es que las personas con familiares de primer grado con el antecedente de crisis febril y/o epilepsia, tienen mayor riesgo de presentar crisis febril durante el rango de edad establecido (15, 19, 42).

Al finalizar la recolección y el análisis de la información, se concluye que los datos son muy similares a los obtenidos a nivel mundial, a pesar que la prematurez en el presente estudio no se identificó relacionada a la presencia de crisis febriles; se considera que este factor podría estudiarse con un mayor tamaño de muestra que nos lleve a determinar si la inmadurez cerebral, aún más presente en los pacientes con antecedente de prematurez, lleva a que los niños tengan un riesgo elevado de crisis febriles u otras complicaciones relacionadas.

6. Conclusión

La crisis febril es una patología de naturaleza usualmente benigna o autolimitada, que se asocia a múltiples factores de riesgo para su desenlace. Se han descrito más de 5 factores, sin embargo, no toda la población que presenta estas crisis relacionadas con fiebre cumple todos estos factores.

Es de destacar que los niños menores de 5 años se encuentran aún en un proceso de maduración de las conexiones neuronales, por ende, tienen mayor riesgo de presentar crisis febriles. Es por esta razón que el motivo de este estudio era evaluar, cómo los pacientes prematuros podrían llegar a presentar un riesgo mayor a presentar las crisis febriles. Sin embargo, dentro de nuestros resultados, se evidenció que no existe diferencia entre estos grupos. Esto puede relacionarse al tipo de población y a la prevalencia de otras patologías que podrían presentarse con mayor frecuencia en este grupo poblacional. Se considera importante continuar realizando estudios que permitan determinar los factores de riesgo de la población infantil de desarrollar crisis febriles, sobre todo población con antecedente de prematuridad. No olvidar, además, que estos niños van a ambientes diferentes unos de otros y es posible que el peso de la influencia ambiental pueda modificar la presencia o no de la patología analizada en este trabajo.

Dentro de los hallazgos obtenidos, se mostró que no hubo diferencia significativa con respecto a los datos obtenidos en la literatura mundial al relacionarlo con los factores de riesgo; encontrando a su vez, una prevalencia muy similar a la descrita en los diversos estudios. Por esta razón se considera que es posible utilizar los resultados obtenidos en la población en general.

Referencias

1. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: Emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):259–65.
2. Bibiana Alejandra Ramírez Peñuela*, Juan Pablo Charry Bahamón*, Gladys Patricia García Lesmes* JLJM. Convulsión febril en niños de 0 a 14 años de edad. *Repert.med.cir* 2010;19(3):195–200.
3. Cerna M, López G, Contreras L, Calix I, Zelaya S. Crisis Convulsivas Febriles : Revisión Integral. *Acta Pediátrica Hondureña [Internet]*. 2018;8(2):810–8.
4. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2016;59(2):74–9.
5. Kajitani T, Ueoka K, Nakamura M, Kumanomidou Y. Febrile convulsions and rolandic discharges. *Brain Dev*. 1981;3(4):351–9.
6. Herrgård EA, Karvonen M, Luoma L, Saavalainen P, Määttä S, Laukkanen E, et al. Increased number of febrile seizures in children born very preterm: Relation of neonatal, febrile and epileptic seizures and neurological dysfunction to seizure outcome at 16 years of age. *Seizure*. 2006;15(8):590–7.
7. Visser AM, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA, Steegers EAP, Tiemeier H, et al. Fetal growthretardation and risk of febrileseizures. *Pediatrics*. 2010;126(4).
8. Dougherty D, Duffner PK, Baumann RJ, Berman P, Green JL, Schneider S, et al. Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–6.
9. Tu YF, Wang LW, Wang ST, Yeh TF, Huang CC. Postnatal steroids and febrile seizure

susceptibility in preterm children. *Pediatrics*. 2016;137(4).

10. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: The AAP practice parameter. *Pediatr Neurol*. 2000;23(1):11–7.
11. Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson D, Heffner L, Cohen A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics*. 2000;106(5 I):983–8.
12. Pizarro ME, Borja H, De La Carolina Coria H, Del P. LV, Cerda LJ, Mesa LT, et al. Recurrencia de crisis febriles en una población chilena. *RevChilPediatr*. 2008;79(5):488–94.
13. Vestergaard M, Pedersen MG, Østergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372(9637):457–63.
14. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351(August):1–7.
15. Veisani Y, Delpisheh MA, Sayehmiri K. Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):389–95.
16. Rufo Campos.M. Crisis febriles.Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. Protoc Diagnóstico Ter la AEP [Internet]. 2008
17. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of Epilepsy in Children Who Have Experienced Febrile Seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029–33.
18. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2006;70(SUPPL.1):190–8.
19. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet*. 1998;7(1):63–7.

20. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1 β levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol*. 2007;22(6):689–92.
21. Scott RC, Neville BG. Phenomenology of prolonged febrile seizures: Results of the febstat study. *Neurology*. 2009;72(17):1532.
22. Straussberg R, Amir J, Harel L, Punskey I, Bessler H. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr Neurol*. 2001;24(1):49–53.
23. Davidson J, Abul HT, Milton AS, Rotondo D. Cytokines and cytokine inducers stimulate prostaglandin E2 entry into the brain. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2001;442(4):526–33.
24. Francis JR, Richmond P, Robins C, Lindsay K, Levy A, Effler P V., et al. An observational study of febrile seizures: The importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):4–9.
25. Jonathan Duffy, MD, MPH, a Eric Weintraub, MPH, a Simon J. Hambidge, MD, PhD, b Lisa A. Jackson M, MPH C, Elyse O. Kharbanda, MD, MPH, d Nicola P. Klein, MD, PhD, e Grace M. Lee, MD, MPH F, Michael S. Marcy, MD, g, † Cynthia C. Nakasato, MD, h Allison Naleway, PhD I, Saad B. Omer, MBBS, MPH, PhD J, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. 2016. p. *Pediatrics* 2016;138;
26. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J, Nystrom L. Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(2):218–25.
27. Choi YJ, Jung JY, Kim JH, Kwon H, Park JW, Kwak YH, et al. Febrile seizures: Are they truly benign? Longitudinal analysis of risk factors and future risk of afebrile epileptic seizure based on the national sample cohort in South Korea, 2002–2013. *Seizure* [Internet]. 2019;64(July 2018):77–83.
28. Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: An overview. *Drugs Context*.

2018;7:1–12.

29. Pavlidou E, Tzitoridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: Long-term prospective controlled study. *J ChildNeurol.* 2006;21(12):1036–40.

30. Oliveros M, Chirinos J, Oliveros M, Chirinos J, Martins ER. Prematuridad: Epidemiología, Morbilidad Y Mortalidad Perinatal. Pronóstico Y Desarrollo a Largo Plazo. *RevPeruGinecol y Obstet.* 2008;54(1):7–10.

31. McClure DL, Jacobsen SJ, Klein NP, Naleway AL, Kharbanda EO, Glanz JM, et al. Similar relative risks of seizures following measles containing vaccination in children born preterm compared to full-term without previous seizures or seizure-related disorders. *Vaccine.* 2019;37(1):76–9

32. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, Østergaard J, Secher NJ, Olsen J. Pre-eclampsia and febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 2003;88(8):726–7.

33. Spagnoli C, Cilio MR, Pavlidis E, Pisani F. Symptomatic neonatal seizures followed by febrile status epilepticus: The two-hit hypothesis for the subsequent development of epilepsy. *J Child Neurol.* 2015;30(5):615–8.

34. Choi YJ, Jung JY, Kim JH, Kwon H, Park JW, Kwak YH, et al. Febrile seizures: Are they truly benign? Longitudinal analysis of risk factors and future risk of afebrile epileptic seizure based on the national sample cohort in South Korea, 2002–2013. *Seizure.* 2019;64(December 2018):77–83.

35. Kariuki SM, Newton CRJC, Prince MJ, Das-Munshi J. The association between childhood seizures and later childhood emotional and behavioral problems: Findings from a nationally representative birth cohort. *PsychosomMed.* 2016;78(5):620–8.

36. Zeballos Jimena, Cerisola Alfredo, Pérez Walter. Primera convulsión febril en niños asistidos en un servicio de emergencia pediátrica. Archivos de Pediatría del Uruguay. Arch PediatrUrug 2013; 84(1): 18-25.
37. Byung Kwak Ok, Kim Kyungmin, Soo Nyung Kim, Ran.Lee. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. Seizure 52 (2017) 27–34.
38. K., Smith Dustin, P., Sadler Kerry, Benedum Molly. Febrile seizures: Risks, evaluation, and prognosis. American FamilyPhysician, Volume 99, Number 7. Abril 1, 2019.
39. Alfredo Cerisola, Eugenia Chaibún, Melania Rosas, Lucía. Cibils. Crisis o Convulsiones Febriles: Certezas y Preguntas. ISSN 1669-9106 Medicina (Buenos Aires) 2018; Vol. 78 (Supl. Ii): 18-24.
40. Patterson Janet L., Carapetian Stephanie A., Hageman Joseph R., Kelley Kent R. Febrile seizures. Pediatric Annals 42:12. December 2013
41. Laino Daniela, Mencaroni Elisabetta, Esposito Susanna. Management of pediatric febrile seizures. Int. J. Environ. Res. Public Health 2018, 15, 2232.
42. Camfield Peter, Camfield Carol. Febrile seizures and Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+). Epileptic Disord 2015; 17 (2): 124-33
43. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. GuidelinesforEpidemiologicStudiesonEpilepsy. Epilepsia, 34(4):592-596, 1993
44. Bibiana Alejandra Ramírez, Gladys Patricia García, José Luis Junco, Merideidy Plazas. Convulsión febril en población pediátrica: definición, diagnóstico y tratamiento. Pediatría - Vol. 45 No. 1 – 2012
45. Sonia Verónica Durango, Lina Marcela Ortiz , Norela Maritza Aldana, Rubén Darío

Aldana, Javier Eduardo Mangones, Juan Esteban Tafur, Juan Carlos Cardenas. Imágenes diagnosticas para crisis febriles: ¿carentes de utilidad clínica?. Ciencia Latina. Revista multidisciplinar. Vol. 6 Núm. 3 (2022)

Anexos

Anexo 1. Cuestionario de estudio**Relación entre prematuridad y crisis convulsivas febriles****1. Edad**

6 a 12 meses	1 – 2 años	2- 3 años	3- 4 años	4 -5 años	>5 años
--------------	------------	-----------	-----------	-----------	---------

2. Sexo

Masculino

Femenino

3. Antecedente de edad gestacional:

No prematuro (>37 semanas)

Prematuridad tardía (<37 semanas a 35 semanas)

Prematuridad moderada (<35 semanas a 32 semanas)

Prematuridad Muy prematuros (28- 31 semanas)

Prematuridad extrema (<28 semanas)

4. ¿Ha presentado fiebre? (Temperatura mayor de 38°)

Si

No

¿Convulsión febril?

Tipo de crisis:

Focal

Tónico clónico generalizada

Tiempo de duración:

Menor de 15 minutos

Mayor de 15 minutos

Recurrencia de la crisis:

Si

No

Parálisis de Todd (paresia o parálisis de la extremidad o hemicuerpo posterior a la convulsión):

Si

No

5. Antecedentes maternos durante gestación

THAE (trastorno hipertensivo asociado al embarazo): elevación de cifras tensionales >140/90 mmHg iniciando en semana 20 de gestación.

Si

No

Diabetes gestacional: elevación de niveles de glucosa por encima de rango normal desde la semana 24 de gestación.

Si

No

TORSCH: Presencia de infección durante la gestación de CMV, VIH, sífilis, toxoplasmosis, chagas, rubéola o infecciones relacionadas con este perfil.

Si, ¿cuál?

No

Infecciones: desarrollo de infecciones durante el embarazo como IVU, vaginosis, neumonías u otras que hayan requerido de manejo antibiótico.

Si, ¿cuál?

No

Patología de la placenta: Trastorno placentario evidenciado por ecografía como abrupcio de placenta o placenta previa.

Si, ¿cuál?

No

6. Complicaciones neonatales:

Sepsis temprana: infección durante las primeras 72 horas de vida con cultivo positivo y necesidad de cubrimiento antibiótico.

Si, ¿cuál?

No

Sepsis tardía: infección posterior a las primeras 72 horas de vida con cultivo positivo y requerimiento de cubrimiento antibiótico.

Si, ¿cuál?

No

Ictericia neonatal: presencia de tinte icterico e hiperbilirrubinemia con necesidad de intervención médica.

Si

No

Síndrome de dificultad respiratoria: presencia de dificultad respiratoria con necesidad de oxígeno suplementario y/o requerimiento de ventilación mecánica.

Si

No

7. Enfermedad febril presente:

Otitis media aguda

Si

No

Faringoamigdalitis

Si

No

Neumonía

Si

No

Infección gastrointestinal

Si

No

Infección de vía urinarias

Si

No

¿Tiene anemia?

No

Leve (9-11 gr/dl)

Moderada (7-9 gr/dl)

Severa (<7 gr/dl)

Vacunación previa a crisis febril (72 hrs antes)

¿Si, con cuál?

No

8. Antecedente familiar de convulsiones (febril o afebril)

Si

No