

Caracterización Epidemiológica de la crisis Febril en un municipio del estado Carabobo, Venezuela

Epidemiological characterization of febrile seizure in a city of Carabobo, Venezuela

Carlos Gámez⁽¹⁾, Emmanuel González⁽¹⁾, José Torres⁽¹⁾, Oswaldo Guanchez⁽²⁾, Gilberto Bastidas⁽³⁾

RESUMEN

Introducción: La crisis febril es el trastorno convulsivo más frecuente en los niños, los afecta entre 3-5%. De Venezuela la información es escasa y nula en el municipio Puerto Cabello del estado Carabobo. **Objetivo:** Determinar el comportamiento epidemiológico de esta patología en la zona. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo basado en la revisión de datos de historias clínicas. La muestra queda conformada por 247 niños, 60,1% del género masculino y 39,9% del femenino. **Resultados:** En la mayoría de ellos no se reportaron antecedentes patológicos, de los 64 niños con antecedentes predominó la prematuridad (45,3%), como causa de crisis febril destaca la infección viral (40,7%), la crisis febril simple se presentó en 81% de los casos; y 56,6% recibió tratamiento anticonvulsivante para la crisis pero no se dejó tratamiento de mantenimiento. **Conclusión:** La crisis febril del grupo estudiado tiene comportamiento epidemiológico similar a la reportada para la población latinoamericana en particular y mundial en general y que este reporte representa la primera investigación sobre crisis febriles en el municipio Puerto Cabello del estado Carabobo, constituye para Venezuela una fuente valiosa de información para la adecuada ejecución de los programas sanitarios y como aporte venezolano a la literatura científica mundial.

Palabras clave: Fiebre, crisis febril, niño, convulsión, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Introduction: Febrile seizure is the most common seizure disorder in children, it affects between 3-5%. In Venezuela the information is scarce and void in Puerto Cabello in Carabobo state. **Objective:** To determine the epidemiological behavior of this disease in the area. **Materials and Methods:** A descriptive and retrospective study based on the review of data from clinical records. The sample was composed of 247 children, 60.1% of male and 39.9% female. **Results:** In most of them medical history, of the 64 children with a history of prematurity predominated (45.3%), as a cause of febrile seizure highlights the viral infection (40.7%), reported the simple febrile crisis He presented in 81% of cases; and 56.6% received anticonvulsant therapy for the crisis but stopped maintenance treatment. **Conclusion:** The febrile seizure group has studied epidemiological behavior similar to that reported for the Latin American population in particular and the world in general and this report represents the first research on febrile seizures in Puerto Cabello in Carabobo state, Venezuela is to source valuable information for the proper implementation of health programs as Venezuelan contribution to world literature.

Keywords: Fever, febrile seizure, child, convulsions, central nervous system.

1. Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, municipio Puerto Cabello, estado Carabobo, Venezuela.

3. Departamento de Salud Pública y Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo, Venezuela.

Correspondencia: Prof. Gilberto Bastidas. E-mail: bastidasprotozoo@hotmail.com

Recibido: 17/11/2015; Aceptado: 19/02/2016.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en el presente estudio.

<http://dx.doi.org/10.18004/ped.2016.abril.27-32>

INTRODUCCIÓN

En la infancia, la fiebre definida como la elevación de la temperatura corporal en respuesta a una agresión específica y con mediación central, es el signo más común de enfermedad, y también es motivo frecuente de consulta para el adulto, pero es particularmente llamativa en el niño mayor de 3 meses de edad por la alarma que genera en el familiar al considerarla como amenaza grave para la vida del impúber, especialmente por su frecuente complicación, la crisis febril (que constituye el 30% de todas las convulsiones de la niñez). Aunque este fenómeno es considerado generalmente benigno y autolimitado (considerado una condición con crisis epilépticas), porque no se ha demostrado fehacientemente que las crisis febriles causen daño orgánico, cognitivo o neuropsicológico severo (particularmente las simples, pues son excepcionales las crisis complejas), pero sí que resultan perturbadoras no solo para el entorno familiar (por creer que existen secuelas futuras en sus niños) sino también para el infante⁽¹⁻⁸⁾.

Hoy se sabe que el incremento brusco de temperatura es el factor desencadenante más importante de crisis febril; que la temperatura rectal mínima con que esta se presenta es de 38 °C; que 21% de las crisis febriles ocurren dentro de la primera hora del proceso febril; y que 56% aparecen entre la primera y las siguientes 24 horas y 22% después de las primeras 24 horas del proceso febril⁽⁹⁾. En cuanto a las características clínicas se conoce que 80% son tónico-clónicas generalizadas, 13% tónicas, 4% focales o unilaterales, 3% atónicas y ocasionalmente se traducen en fijación de mirada con posterior rigidez generalizada. Las infecciones o procesos mórbidos que producen crisis febril con mayor frecuencia son las propias de ese grupo de edad, por ejemplo: virosis de vías respiratorias altas, otitis, rubeola, infecciones urinarias, neumonía, entre otras y con menos periodicidad las infecciones bacterianas. Asimismo lo hacen la vacunación, posiblemente asociado al adyuvante, antiosferinosa (0,6-8%), antisarampionosa y contra la influenza A (H1N1), (0,5-1%)⁽⁹⁻¹³⁾.

La crisis o convulsión febril es el trastorno convulsivo más habitual en los niños, los afecta entre 3% y 5%, y se presenta entre los 3 meses y los 5 años, con mayor asiduidad entre los 14 y 18 meses,

asociada o precipitada por fiebre debido a una infección aguda no localizada en el sistema nervioso central en un paciente neurológicamente normal, sin antecedentes de crisis a febriles, se excluyen así los desequilibrios electrolíticos, las encefalitis o las infecciones meníngeas, estas crisis febriles pueden ser simples (duran menos de 15 minutos, son generalizadas, ocurren solo una vez en 24 horas y el examen neurológico es normal) en 80% de los casos y complejas (duración prolongada mayor de 15 minutos, recurrencia en 24 horas, examen neurológico normal o levemente alterado, y pueden tener antecedentes de crisis febriles y/o epilepsia familiar y manifestaciones neurológicas post-ictales, como parálisis de Todd) en 20% de los niños afectados^(14,15).

Actualmente se reconoce que su aparición es insistente cuando el niño enferma bruscamente (se asocia con aumento en la circulación de toxinas o productos de la reacción inmunitaria, déficit de mielinización en un cerebro inmaduro, inmadurez de los mecanismos de termorregulación e incremento en el consumo de oxígeno), que puede desencadenar enfermedad grave subyacente; que es frecuente pero inadecuado el tratamiento sintomático empleado para sofocar el episodio febril (el uso excesivo de medios físicos, a veces inoportunos o exagerados o la sobredosificación de drogas antipiréticas); y que existe escasa preocupación por descubrir la causa de la fiebre (puede tratarse de una enfermedad focal grave, de un cuadro de bacteriemia, de sepsis, de una enfermedad febril sin foco, el comienzo de fiebre de origen desconocido o de enfermedad febril autolimitada viral)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Las crisis febriles tienen una frecuencia mundial de 460 casos por cada 100.000 niños menores de 4 años y en poblaciones del pacífico la morbilidad infantil por esta causa oscilan entre 1% y 14%, en los países asiáticos se ubica entre 7% y 9% y en el hemisferio occidental el rango de aparición está entre 2% y 5%, por ejemplo en Chile es de 4%, pero de Venezuela se tienen escasos registros. Igualmente se reconoce que la crisis febril ocurre con leve predominio en los varones (1,5:1), que 33% de los afectados tienen una segunda convulsión y la mitad de estos tienen una tercera, que 9% de los niños pueden sufrir tres o más

crisis febriles y que en 50% de los casos el segundo ataque ocurre en los primeros 6 meses y en 75% dentro del primer año de edad. Las crisis febriles tienen un riesgo de recidiva o recurrencia de 50% cuando la primera crisis febril se produce antes de los 12 meses de edad, el riesgo es de 30% cuando la primera crisis se da después de los 12 meses y en aquellos que han tenido más de una crisis febril el riesgo de una nueva crisis es de 50%. El riesgo de recurrencia en general es del 30-40% (una o más crisis); y solo 9% tiene 3 o más crisis^(10,17,18).

El factor hereditario juega papel importante en la aparición de las crisis febriles, al respecto se registran antecedentes familiares entre 24-40% de los casos, entre 10-20% de los hermanos, en 56% de los gemelos monocigóticos y en 14% de los dicigóticos, igualmente se observa que los niños con antecedentes familiares de convulsiones febriles son más propensos a experimentar una primera crisis febril compleja que aquellos sin antecedentes. También se acepta en la literatura científica mundial que el riesgo relativo de padecer de epilepsia es mayor en aquellos niños con crisis febril (2-5%) que en los sanos (1%)^(10,19,20).

Ahora bien se conoce poco sobre el comportamiento epidemiológico de la crisis febril en Venezuela, en consecuencia se hace necesaria la descripción de algunas variables del mismo, objetivo de la presente investigación, para ello se seleccionó una población venezolana, con el fin último de proporcionar información valedera a los entes oficiales de salud para la implementación o adecuación de los programas socio-sanitarios que garanticen el control de esta patología, y a la larga mayor el bienestar familiar, porque esta patología causa ausentismo escolar, compromete el normal desarrollo del infante y consume el presupuesto familiar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo^(21,22), aprobado por el comité de bioética del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara (ubicado en el municipio Puerto Cabello, del estado Carabobo, Venezuela (principal centro de referencia hospitalaria del mencionado Municipio), el estudio está basado en la revisión y confrontamiento de los datos contenidos en los reportes clínicos del Departamento de Historias Clínicas durante un quinquenio. La población y

muestra la constituyeron todos los niños con edades comprendidas entre 3 meses y 5 años de edad, de ambos géneros, que hayan presentado crisis febril.

La información se recolectó en formularios diseñados especialmente para la investigación, que incluían datos de identificación y filiación, antecedentes familiares, antecedentes obstétricos, antecedentes neonatales y características propias de la crisis febril (prevalencia, duración, edad de aparición, recurrencia y causa de las crisis febriles; además del tratamiento empírico inicial).

Los datos fueron trasladados a una base computarizada generada por el paquete estadístico EPI Info 6.04b (Atlanta CDC, USA), misma en que se realizó el procesamiento numérico de la información obtenida. Se muestran cifras absolutas y relativas en cuadros de distribución de frecuencia y para el análisis comparativo se recurrió a pruebas de significancia paramétricas en escala cuantitativa, especialmente la curva normal. Se aceptó un valor de $p=0.05$ (límite de confianza de 95%) como nivel de significancia. Se aplicaron pruebas estadísticas de comparación de medias y tablas de independencia bajo Chi cuadrado^(19,20).

RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 247 niños, 60,3% (149/247) del género masculino y 30,0% (99/247) del femenino ($p<0.00001$, con diferencia significativa), la edad promedio fue de $22,4\pm 12,8$ meses, en este grupo el niño de menor edad tenía 3 meses y el de mayor 60. En la mayoría de ellos no se reportaron antecedentes patológicos (74,5% [184/247]) ($p<0.00000$), de los 64/247 niños con antecedentes (25,9%), en 45,3% (29/64) predominó la prematuridad, en 21,9% (14/64) la sepsis y en 20,3% (13/64) la asfisia perinatal (con diferencia significativa entre prematuridad y sepsis [$p<0.0001$] por una parte y entre esta y asfisia perinatal [$p<0.0001$] por otra) (Tabla 1). Aunque no se muestra en tabla los datos recabados señalan que solo 36/247 (14,5%) de los niños con crisis febril tienen antecedentes familiares, en partes casi iguales entre epilepsia (19/38 [52,8%]) y crisis febril (17/38 [47,2%]) ($p=0.81$). El diagnóstico del síndrome fue exclusivamente clínico con exámenes de laboratorio complementarios de rutina como parte de la evaluación etiológica del proceso febril.

Tabla 1. Antecedentes en niños que presentaron crisis febril. Municipio Puerto Cabello estado Carabobo, Venezuela.

Antecedentes patológicos	Femenino		Niño		Total	
	f	%	f	%	f	%
Prematuridad*	13	20,3	16	25,0	29	45,3
Sepsis	6	9,4	8	12,5	14	21,9
Asfisia perinatal	5	7,8	8	12,5	13	20,3
Icteria del recién nacido	2	3,1	3	4,7	5	7,8
Post-término	1	1,6	2	3,1	3	4,7
Total	27	42,2	37	57,8	64	100,0

Fuente: Reportes clínicos del Departamento de Historias Clínicas del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, estado Carabobo. $\chi^2 = *p < 0,001$ con diferencia significativa entre niños con antecedentes de prematuridad y sepsis; y entre prematuridad y asfisia perinatal.

La crisis febril simple se presentó en 81,4% (201/247) de los casos, con diferencia significativa entre esta y la de tipo compleja ($p < 0,00000$). Igualmente en ambos géneros predominó la crisis febril simple, ya que se dio en 82,8% (82/99) de las niñas y en 79,7% (118/148) de los niños (Tabla 2). De la misma manera y sin importar género (niñas 76/99 [76,8%]; y niños 115/148 [77,7%]) las crisis febriles duraron menos de 15 minutos (77,3% [191/247]; con diferencia significativa entre episodios de crisis febriles menores y mayores a 15 minutos [$p < 0,00000$]) (Tabla 3). El primer episodio de crisis febril se produjo a los 19,3 meses en las niñas y a los 19,4 meses en los niños y en aquellos casos en que hubo segunda aparición esta se produjo a los 22,7 meses en las niñas y a los 25,4 meses en los niños. El electroencefalograma (EEG) se realizó a 40 niños, de ellos 10 sufrieron crisis febril simple y 30 crisis complicadas. El EEG resultó normal en los infantes que experimentaron crisis febril simple y con actividad epileptiforme de tipo focal en 23 niños con crisis febril compleja y en 7 la actividad epileptiforme registrada fue bifocal.

Tabla 2. Tipo de crisis febril en niños del municipio Puerto Cabello estado Carabobo, Venezuela.

Genero	Simple*		Complejo		Total	
	f	%	f	%	f	%
Femenino	82	33,2	17	6,9	99	40,1
Masculino	118	47,8	30	12,1	148	59,9
Total	200	81,0	47	19,0	247	100,0

Fuente: Reportes clínicos del Departamento de Historias Clínicas del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, estado Carabobo. $\chi^2 = *p < 0,00000$, con diferencia significativa entre niños con convulsión febril simple y compleja.

Tabla 3. Duración de crisis febril en niños del municipio Puerto Cabello estado Carabobo, Venezuela.

Duración de la crisis febril	Femenino		Masculino		Total	
	f	%	f	%	f	%
< 15 minutos	76	30,8	115	46,6	191	77,3
> 15 minutos	23	9,3	33	13,4	56	22,7
Total	99	40,1	148	59,9	247	100,0

Fuente: Reportes clínicos del Departamento de Historias Clínicas del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, estado Carabobo. $\chi^2 = *p < 0,00000$, con diferencia significativa entre episodios de crisis febriles menores y mayores a 15 minutos.

En orden de frecuencia como causa de crisis febril en la muestra estudiada resaltan en primer lugar la infección viral (40,7% [101/140]), seguida principalmente por infección respiratoria alta (19,4% [48/140]), diarrea aguda (15,7% [39/140]) e infección urinaria (11,3% [28/140]) (con diferencia significativa entre la primer causa y cada una de las siguientes [$p < 0,00000$]) (Tabla 4). Por otro lado 104/247 (42,1%) de los niños afectados por crisis febril recibieron tratamiento antipirético en el hogar y 48/247 (19,4%) medios físicos, una vez en el centro hospitalario a 192/247 (77,4%) se les indicó ambas medidas terapéuticas, y a casi todos antipiréticos, pues a 244/247 (98,8%) les fue medicado. Para terminar únicamente 140/247 (56,7%) de los niños afectados por crisis febril tomaron anticonvulsivantes (benzodiazepinas; o ácido valproico mas benzodiazepinas), pero a ninguno se le instauró tratamiento de mantenimiento; y 110/247 (44,5%) ingirieron durante su estadía hospitalaria antibióticos (amoxicilina/ácido clavulánico; o ampicilina sulbactam; o cefotaxima).

Tabla 4. Causa de crisis febril en niños del municipio Puerto Cabello estado Carabobo, Venezuela.

Causa	Femenino		Masculino		Total	
	f	%	f	%	f	%
Infección viral*	47	19,0	54	21,9	101	40,9
Infección respiratorio alta	18	7,3	30	12,1	48	19,4
Diarrea aguda (viral o bacteriana)	12	4,9	27	10,9	39	15,8
Infección urinaria	13	5,3	15	6,1	28	11,3
Sepsis	6	2,4	8	3,2	14	5,7
Otitis	3	1,2	8	3,2	11	4,5
Infección respiratoria baja	0	0,0	6	2,4	6	2,4
Total	99	40,1	147	59,9	247	100,0

Fuente: Reportes clínicos del Departamento de Historias Clínicas del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, estado Carabobo. $\chi^2 = *p < 0,00000$, con diferencia significativa entre infección viral y cada una de las restantes causas de crisis febril.

DISCUSIÓN

Como puede apreciarse en este estudio y como era de esperar en 74,5% de los niños no hubo antecedente patológico de tipo neurológico o de desarrollo psicomotor que justifique la aparición de crisis febril, a no ser la elevación brusca de la temperatura en estos niños susceptibles genéticamente o con alguna patología de origen infecciosa (no intracraneal), por supuesto responsable de la fiebre. La crisis febril predominó, hallazgo también esperado (Relación 1,5:1 a favor de los niños), en el género masculino (59,9%) y en prematuros (45,3%), como consecuencia de la más lenta maduración del sistema nervioso central en niños de este género y edad ^(18,23,24).

El antecedente familiar (en primer grado) en este estudio parece tener poca importancia en niños con crisis febril, pues menos de 15% de los parientes refirieron presentar esta patología en su infancia, a pesar de ser considerada un trastorno genético (herencia dominante con penetrancia reducida o herencia poligénica), al punto de ser mayor en padres (se registran antecedentes entre 24-40%) y hermanos (se registran antecedentes entre 10-20%, e incluso hasta 80% en gemelos univitelinos) de los niños afectados. Al igual que en otros estudios la crisis febril simple, sin distinción de género, fue la más frecuente (la generalizada, clónica y única en el curso de un mismo cuadro febril) (81%); la duración de las crisis fue inferior a 15 minutos en la mayoría de los casos; y la aparición en este estudio de la primera se producía a los 19 meses, con riesgo de recurrencia hasta de 50%. Ahora bien las recidivas de crisis febril en el grupo estudiado se produjo entre los 4 y 6 meses siguientes, en contraposición a lo habitualmente reportado en la literatura en que la recidiva aparece entre los 6-12 meses sucesivos a la primera convulsión febril^(17,25,26).

Las principales causas de crisis febril fueron: la infección viral no intracraneana, la infección respiratoria alta y la diarrea aguda, comúnmente descritas como responsables del cuadro febril, posiblemente debido a la circulación de toxinas o de productos de reacción inmune, sin embargo, también pudieron participar en la génesis de crisis febril el déficit en la mielinización a nivel de circuitos subcorticales y en los mecanismos de termorregulación por inmadurez, la excitabilidad aumentada e inhibición disminuida a nivel cortical, el incremento en el consumo de oxígeno (que se produce en todo proceso febril), la capacidad limitada para el incremento del metabolismo energético celular al elevarse la temperatura y finalmente la disminución del umbral convulsivante por el

aumento del glutamato cortical extracelular⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Respecto al tratamiento anticonvulsivante de la crisis este se aplicó a 56,5% de los niños afectados, pero en ninguno se instauró el tratamiento de mantenimiento, a pesar de la amplia aceptación que se tiene de este como profiláctico sobre la repetición de las crisis febriles, porque, exclusivamente un tercio de los niños así tratados repetirán episodios posteriores, se cree que la negativa a la instauración sean los conocidos efectos adversos del uso crónico de dichas drogas y la experticia del galeno ante la particularidad de cada caso respecto a la consideración del riesgo de recurrencia y de desarrollo de secuelas en crisis futuras^(17,31-34), pero de ninguna manera debe ignorarse que la presencia de al menos dos de los siguientes antecedentes sí justifica fehacientemente el establecimiento de la terapia de mantenimiento; el inicio de la crisis durante el primer año de vida, las alteraciones en el examen neurológico y/o del desarrollo psicomotor, crisis prolongadas o atípicas, convulsiones previas con o sin fiebre y antecedentes de convulsiones a febriles en los padres o hermanos^(15,21-34).

Se concluye que son los niños prematuros los que desarrollan alrededor de los 19 meses crisis febril de tipo simple, con duración menor a 15 minutos y recidiva entre 4 y 6 meses del episodio inicial, debida a infección viral y basado su tratamiento intrahospitalario en anticonvulsivante únicamente en dosis de ataque y en la acción sinérgica entre fármacos antipiréticos y medios físicos contra la hipertermia. Este corto reporte de investigación representa en primer lugar la primera aproximación al comportamiento epidemiológico de las crisis febriles en el municipio Puerto Cabello del estado Carabobo, y constituye para Venezuela fuente valiosa de información para la adecuada ejecución de los programas sanitarios y como aporte venezolano a la literatura científica mundial.

REFERENCIAS

1. Consensus Development Panel. Febrile seizures: long term management of children with fever associated seizures. *Pediatrics*. 1980;66:1009-1012.
2. Gururaj V. Febrile seizures. *Clinical Pediatrics*. 1980;19:731.
3. Oski F. *Pediatría: principios y prácticas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.
4. Fejerman N. Controversias en convulsiones febriles. *Correo de la SAP*. 1995;3:18-24.

5. Hirtz D. Convulsiones febriles. *Ped Rev.* 1997;18(4):143-147.
6. Sharber J. Value of tepid sponges bathing in reduction of fever. *Am J Emerg Med.* 1997;15:188-192.
7. McLario D, Thompson T. The evaluation and treatment of the child with an apparent febrile seizure. *J Ark Med Soc.* 2011;108(6):120-122.
8. Caraballo R, Fejerman N. Management of epilepsy in resource-limited settings. *Epileptic Disord.* 2015;17(1):13-18.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-399.
10. Verity C, Buller N, Calding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I: prevalence and recurrences in the first five years of life. *Br Med J.* 1985;290:1307-1310.
11. O'Leary S, Suh C, Marin M. Vaccine policy collaborative initiative: febrile seizures and measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine: what do primary care physicians think?. *Vaccine.* 2012;30(48):6731-6733.
12. French J. Febrile seizures: possible outcomes. *Neurology.* 2012;79(9):e80-82.
13. Bakken I, Aaberg K, Ghaderi S, Gunnes N, Trogstad L, Magnus P, Haberg SE. Febrile seizures after 2009 influenza A (H1N1) vaccination and infection: a nationwide registry-based study. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):506.
14. Straface R. El niño febril de 1 a 4 años de edad. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(6):1-18.
15. Swijsen A, Nelissen K, Janssen D, Rigo J, Hoogland G. Validation of reference genes for quantitative real-time PCR studies in the dentate gyrus after experimental febrile seizures. *BMC Res Notes.* 2012;5(1):685.
16. Fejerman N, Medina C, Caraballo R. Convulsiones febriles. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E. *Neurología Pediátrica*, 2 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1997. p. 567-8.
17. Visser A, Jaddoe V, Ghassabian A, Schenk J, Verhulst F, Hofman A, Tiemeier H, Moll HA, Arts WF. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(11):1006-1011.
18. Paul S, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. *Community Pract.* 2012;85(7):36-38.
19. Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, Häusler M, Kluger G, Bungeoth M, Müller S, Kuhlenbäumer G, van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(12):1144-1148.
20. Tan E, Yusoff A, Abdullah J, Razak S. Generalized epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) spectrum: novel de novo mutation of SCN1A detected in a Malaysian patient. *J Pediatr Neurosci.* 2012;7(2):123-125.
21. Camel F. *Estadística médica y de salud pública.* Mérida: Universidad de los Andes; 1982.
22. Núñez A. *La metodología estadística para todos.* Maracaibo: Universidad del Zulia; 1984.
23. Ouellene E. The child who convulses with fever. *Fed OinNA.* 1974;21:467.
24. Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, Fujita K, Saji Y, Maruyama A, Uetani Y. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int.* 2013;55(3):310-314.
25. Santos M, Nzwalo H, Monteiro J, Fonseca M. Convulsive status epilepticus in the pediatric emergency department: five year retrospective analysis. *Acta Med Port.* 2012;25(4):203-206.
26. Fejerman N. Genetic etiologies associated with severe epilepsies in infancy. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(5):421-429.
27. Panayiotopoulos C. Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. In: *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005.
28. Pavlidou E, Tzitziridou M, Panteliadis C. Effectiveness of intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures: long-term prospective controlled study. *J Child Neurol.* 2006;21:1036-1040.
29. Reid A, Riazi K, Campbell Teskey G, Pittman Q. Increased excitability and molecular changes in adult rats after a febrile seizure. *Epilepsia* 2013;54(4):e45-48.
30. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Gharedaghi M, Zamponi G, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev.* 2015;73(11):760-779.
31. Addy D. Prophylaxis and febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 1981;56:81.
32. Elliot J. Consensus on rational approach to therapy of childhood febrile seizures. *JAMA.* 1980;244:111.
33. Fishman M. The consensus development conference on febrile seizures. *J Pediatr.* 1980;97:933.
34. Hussain S, Tarar S, Moin Ud Din Sabir. Febrile seizures: demographic, clinical and etiological profile of children admitted with febrile seizures in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(9):1008-1010.