

DE LA CONVULSIÓN FEBRIL AL SÍNDROME DE DRAVET. ¿SON SIEMPRE TAN BENIGNAS LAS CONVULSIONES FEBRILES?

Autora: M^a Luz Ruiz-Falco Rojas
Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Las convulsiones febriles han suscitado siempre gran interés en el ámbito de la pediatría. Su alta prevalencia y la ansiedad que su aparición genera en las familias, las convierten en un motivo de consulta frecuente. El número de trabajos publicados sobre crisis febriles ha aumentado en los últimos años, seguramente debido al avance en conocimientos en genética e inflamación que aportan nuevas perspectivas para su estudio.

RESUMEN HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE CONVULSIÓN FEBRIL

Las convulsiones febriles plantean una serie de preguntas al médico que las atiende. Ante un niño con una convulsión febril nos cuestionamos básicamente tres cosas: si esa convulsión es síntoma de una infección del sistema nervioso central, si la convulsión es el primer síntoma de una epilepsia posterior y por último qué podemos hacer para evitar que haga un estatus o una crisis prolongada. Estas preguntas o dudas han sido las mismas siempre pero las respuestas han ido evolucionando a lo largo de la historia, y posiblemente sigan cambiando en el futuro. Si nos remontamos a la antigüedad la aparición de una convulsión tenía implicaciones sagradas y si nos retrotraemos a la edad media nos haría pensar en posesiones demoníacas. Las convulsiones pasaron de relacionarse con lo sagrado a relacionarse con los demonios.

El concepto actual de crisis febril se inicia a finales del siglo XIX con la observación de que en ocasiones los niños tenían convulsiones cuando tenían fiebre. Se relacionó convulsión y fiebre, pero se pensó que la causa era la propia infección y no la hipertermia. Es en 1939 cuando Wegman demuestra en animales de experimentación que la fiebre es un factor epileptógeno en individuos con predisposición genética, afirmando que es la hipertermia el detonante de las crisis febriles y no la infección. En 1947 Samuel Livingston y Margaret Lennox utilizan el término *convulsiones febriles simples* para referirse a las convulsiones que tenían algunos niños sin lesión neurológica cuando tenían fiebre. Desde entonces la preocupación sobre el pronóstico de los niños con convulsiones febriles ha sido motivo de multitud de estudios. ¿Desarrollará epilepsia en el futuro un niño con convulsiones febriles? Los estudios poblacionales realizados por Nelson y Ellenberg a mediados del siglo XX establecieron que el pronóstico de epilepsia posterior tras una primera crisis con fiebre depende fundamentalmente de que no exista anomalía neurológica previa y no del número de crisis sufrido. Ha pesar de ello el tratamiento con fármacos antiepilépticos en forma crónica ha sido una práctica habitual durante décadas, posiblemente debido a los hallazgos de Penfield y Falconer (1950) que pusieron en relación la epilepsia refractaria del lóbulo temporal del adulto con el

antecedente de haber tenido crisis febriles de larga duración en la infancia. Sugirieron la hipótesis de que el hipocampo se daña durante la convulsión febril dejando como secuela una lesión epileptógena que produciría la epilepsia temporal en el adulto. Todo esto llevó a la idea de que con tratamiento profiláctico, al disminuir la recurrencia y la duración de las crisis febriles se evitaba el desarrollo de epilepsia. En los años 80 surge la preocupación por los posibles efectos adversos que esto pudiera ocasionar. Se publican estudios que demuestran que niños con convulsiones febriles, tratados con fenobarbital presentaban alteraciones conductuales y en funciones cognitivas, con más probabilidad que los niños no tratados. Los trabajos poblacionales de Nelson y Ellenberg demostraron finalmente que el tratamiento profiláctico disminuía el riesgo de recurrencia de las crisis pero no disminuía el riesgo de epilepsia. Se hizo evidente que la profilaxis sistemática de las crisis no modificaba el riesgo futuro de epilepsia y de que el fenobarbital usado durante tiempo tenía efectos secundarios en la conducta y en el aprendizaje. La actitud terapéutica cambió sustancialmente y empezaron las recomendaciones de sólo tratar con diazepam intermitente.

Con la descripción del síndrome de convulsiones febriles plus (CF +) y la posterior descripción del cuadro de epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF +) en los que se asocia CF y epilepsia y su ligazón al gen SCN1A se ha abierto un campo de estudio muy importante para la explicación de la susceptibilidad genética de las CF y su relación con otros síndromes epilépticos ya que se han encontrado las mismas mutaciones del gen SCN1A en CF y en otros tipos de epilepsias. Por otro lado en la actualidad tiene mucho interés el tema de los mediadores de la inflamación, sobre todo el papel de la interleucina 1 β que se ha demostrado que aumenta en el cerebro de las CF y que tendría un papel epileptogénico a través de la vía del glutamato.

Por lo tanto en la actualidad se considera la CF como la consecuencia de una susceptibilidad genética (gen SCN1A) sumado al papel epileptogénico de los mediadores de la inflamación (interleucina 1 β) que se pondría en marcha con la fiebre y alteraría la vía excitatoria del glutamato. Esto ocurriría en el cerebro inmaduro e iría desapareciendo con el propio crecimiento y maduración del organismo. (Tabla I y II).

CONVULSIONES FEBRILES

Las convulsiones febriles o crisis febriles (CF) se definen como un trastorno relacionado con la edad caracterizado por crisis que ocurren asociadas a fiebre pero sin evidencia de infección intracraneal ni otra causa definida y sin antecedente de crisis afebriles.

Tienen un carácter hereditario, con una prevaencia del 3%. La edad de presentación es entre los 6 meses y los 5 años con un pico en el segundo año de vida. Un tercio de las CF recurren y el 3% desarrollan epilepsia en etapas posteriores de la vida. Como ya se ha dicho antes los mediadores de la inflamación tienen un papel importante en la epileptogénesis, particularmente la interleucina 1 β (IL 1 β). La fiebre induce la liberación de IL 1 β en el cerebro lo que produce una cascada de mediadores con diversos efectos en el genoma que originan cambios persistentes

en la expresión de diversas moléculas incluyendo los canales iónicos y los receptores.

Se distinguen crisis febriles simples o típicas: generalizadas, de duración inferior a 15 minutos y que no recurren en 24 horas, y crisis febriles complejas o atípicas (20% de los casos): cuando son focales, de duración superior a 15 minutos y/o recurren en un plazo de 24 horas. Tabla III.

La mayoría (78%) de las crisis ocurren el primer día de la fiebre, incluso pueden ser el primer signo de enfermedad en el niño.

Las convulsiones febriles pueden ser generalizadas o focales. La forma más frecuente es la de crisis tónico-clónica generalizada (80 %). También pueden ser: tónicas (13 %), atónicas (3 %), unilaterales o focales (4 %).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN LAS CF

Ante una convulsión con fiebre es necesario descartar la posibilidad de que se trate de una infección del sistema nervioso, especialmente en caso de ser el primer episodio y en caso de ser lactantes de corta edad. La analítica de rutina no está indicada, será necesaria si la evaluación del síndrome infeccioso lo requiere. El realizar o no punción lumbar también debe ser considerado. En lactantes menores de 12 meses debe ser valorado seriamente en todos los casos, por encima de los 18 meses sólo se debe realizar si hay signos sospechosos de meningitis, si se trata de una CF compleja o en casos de administración previa de antibióticos que pueda enmascarar una meningitis. En las CF recurrentes los criterios de punción lumbar son más restringidos.

La neuroimagen (TC/RM) no está indicada excepto si existen signos focales en la exploración o signos de hipertensión intracraneal. El EEG tampoco está indicado, no tiene valor pronóstico ni predice las recurrencias.

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FEBRILES

Tratamiento agudo de la crisis. Lo ideal sería administrar diazepam intravenoso (0,2-0,3 mg/kg), pero es más fácil usar la vía rectal con las canuletas rectales (0,5 mg/kg). Disminuye la posibilidad de status.

Antitérmicos. Los antitérmicos y las medidas físicas para bajar la fiebre deberían disminuir el riesgo de recurrencia, pero existen estudios que por sí solos no disminuyen la tasa de recurrencia.

Profilaxis intermitente con diazepam. Es posible que la administración de diazepam durante los procesos febriles reduzca la tasa de recurrencia. Se puede emplear en niños con factores de riesgo. La dosis a utilizar sería 0,5-1 mg <7 <kg <7 día en 2-3 dosis máximo 48 horas rectal u oral si la temperatura es superior a 38°. Se puede administrar durante 12-18 meses o hasta los 3 años. El principal problema que tiene esta opción es que no es útil cuando la CF es el primer síntoma del síndrome febril y la dificultad para la valoración clínica tras su administración.

Fármacos antiepilépticos a corto y largo plazo. En la actualidad no está indicado.

CRISIS PARAINFECCIOSAS

Se han descrito crisis convulsivas asociadas a procesos infecciosos menores, tales como gastroenteritis agudas o infecciones del tracto respiratorio superior, tienen buen pronóstico y no requieren generalmente exploraciones complementarias específicas o tratamiento antiepiléptico para la prevención de nuevas crisis. Es importante conocerlas para evitar alarma, pruebas complementarias y tratamientos innecesarios.

Características

1. Afectar preferentemente a niños de 3 – 6 meses a 4 años de edad, previamente sanos, con un desarrollo psicomotor normal.
2. Presencia de crisis convulsivas generalizadas afebriles ($T^a < 37.8^{\circ}\text{C}$) en el contexto de una infección banal que no afecta al cerebro. La presencia de fiebre en otro momento del proceso infeccioso (pero no alrededor de la crisis) no excluye el diagnóstico.
3. Características de las crisis convulsivas:
 - a. Ocurren desde 24 horas antes de iniciar el proceso infeccioso, hasta siete días después (media 2 días).
 - b. Generalmente son breves ($< 5'$), pero pueden ser largas (status infrecuente).
 - c. Tendencia a la agrupación de las crisis durante el cuadro infeccioso.
 - d. Suelen ser crisis generalizadas.
 - e. No suelen repetir después de las 48 horas.
 - f. A veces son desencadenadas por el llanto / dolor.
4. Normalidad de los resultados de las exploraciones complementarias,
5. Evidencia de un desarrollo psicomotor posterior normal y un porcentaje muy bajo de recurrencia posterior como crisis convulsiva afebril.

CRISIS FEBRILES PLUS (CF+)

Término empleado para referirse a niños con CF que recurren con frecuencia y que persisten después de los 5 años, generalmente desaparecen en la segunda década de la vida. En ocasiones coexisten crisis sin fiebre denominándose entonces epilepsia con crisis febriles plus (ECF+). Las crisis afebriles pueden ser generalizadas, focales, mioclónicas, mioclónico-atónicas o de ausencia. Se definen diversos espectros clínicos. Es una enfermedad genética muy heterogénea, se ha relacionado con mutaciones en los genes SCN1A, SCN1B, SCN2A, que codifican las subunidades α_1 , α_2 y β_1 del canal del sodio voltaje dependiente y en el gen GABRG2, que codifica la subunidad γ_2 del receptor GABA_A. Debe de haber muchos mecanismos por los cuales las alteraciones del canal del sodio producen diferentes fenotipos de epilepsia con convulsiones febriles.

El diagnóstico de este tipo de epilepsia es clínico, en niños que presentan crisis febriles y afebriles. En la mitad de los casos el trazado EEG es normal y en otros casos pueden aparecer alteraciones variables, descargas breves de polipunta-onda o descargas generalizadas de punta-onda lenta. Es conveniente realizar EEG de

sueño para completar el estudio. Hoy día se considera el Síndrome de Dravet como la forma más grave de este tipo de epilepsia y las crisis febriles la forma más benigna. Figura 1.

Establecer el diagnóstico del síndrome de epilepsia con convulsiones febriles + (ECF+) es imposible cuando el niño presenta sus primeras crisis febriles, pero existen datos que nos deben sugerir su probabilidad como son la precocidad de las crisis, la recurrencia, la aparición de crisis sin fiebre y el patrón familiar de crisis febriles o de epilepsia. En general son los mismos signos que se enumeran en la tabla IV como signos que nos deben hacer pensar en el desarrollo de un síndrome de Dravet, ya que se considera la epilepsia de Dravet como la forma más severa del síndrome de Epilepsia con convulsiones febriles +.

SÍNDROME DE DRAVET

En 1978 Dravet describe una serie de niños con epilepsia grave, con escasa repuesta a los fármacos antiepilépticos, con un cuadro clínico muy estereotipado, inicio en los primeros meses de vida como crisis febriles y que tienen alguna similitud con el síndrome de Lennox-Gastaut del que se diferencian por no presentar crisis tónicas. En 1981 Dravet y cols. publican una serie de 42 casos con este tipo de epilepsia a la que denominan epilepsia mioclónica grave del lactante. Posteriormente Cavazzuti la denomina epilepsia polimorfa de la infancia ya que presentan diferentes tipos de crisis y no siempre desarrollan crisis mioclónicas. En la actualidad en la literatura se utiliza indistintamente el nombre de síndrome de Dravet y/o epilepsia mioclónica grave del lactante con las siglas EMGI (en inglés SMEI).

La epilepsia mioclónica grave de la infancia es un síndrome entre cuyas características están las de una historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles, desarrollo normal hasta su comienzo, crisis que se inician en el primer año de vida en forma crisis febriles, generalizadas o unilaterales, aparición secundaria de sacudidas mioclónicas y, a menudo, de crisis parciales y crisis de ausencia. En los EEG se observan punta-onda y poli-punta-onda, fotosensibilidad precoz y anomalías focales. El desarrollo psicomotor se retrasa a partir del segundo año y aparecen ataxia, signos piramidales y mioclonias interictales.

Se diferencian 3 periodos en esta enfermedad:

1. Periodo febril. La primera crisis puede ser unilateral o generalizada, casi siempre desencadenada por fiebre, en ocasiones de más de 15 minutos de duración. Las crisis recurren estereotipadamente en periodos entre 6 y 8 semanas, casi siempre asociada a procesos febriles, pero en ocasiones sin fiebre. Frecuentes estatus.
2. Fase catastrófica. A lo largo del segundo año aparecen crisis mioclónicas. A los 2 ó 3 años aparecen crisis parciales complejas con tendencia a generalizarse y hacer estatus. Posteriormente existe una tendencia a la presentación durante el sueño.
3. Fase de deterioro neurológico lento. A partir de los 12 años se espacian las crisis diurnas, persistiendo las crisis nocturnas. Presentan crisis de ausencias atípicas que evolucionan a estados de mal no convulsivos.

4. Otros síntomas. Las primeras fases del desarrollo psicomotor son normales, pero presentan retraso en el lenguaje. A partir de los 3-4 años el retraso es manifiesto. Puede aparecer ataxia, hiper o hiporreflexia.

Dravet ha establecido unos criterios de definición:

1. Sin antecedentes personales patológicos.
2. Historia familiar de epilepsia.
3. Comienzo en el primer año, habitualmente con crisis febriles clónicas generalizadas o unilaterales prolongadas.
4. Aparición entre los 2 y 4 años de crisis mioclónicas entre otras.
5. EEG normal al inicio, con anomalías de punta-onda y polipunta-onda. Fotosensibilidad precoz.
6. Desarrollo psicomotor normal al comienzo retraso a partir de los 2 años.
7. En la evolución aparición de crisis y ausencias atípicas.
8. Tratamiento antiepiléptico ineficaz.

En algunos casos no se cumplen todos los criterios y se definen formas atípicas formas "borderland".

El síndrome de Dravet forma parte de las epilepsias más rebeldes a la respuesta terapéutica. El tratamiento de elección hoy en día es valproato a dosis altas (50-100 mg/kg/día). Se puede asociar a benzodiazepinas (clobazam o clonazepam) y/o con topiramato. Fármacos como fenobarbital, carbamacepina, lamotrigina, fenitoína ofrecen malos resultados incluso aumentando las crisis. Son también utilizados el levetiracetam y el estiripentol.

Hoy en día se ha sugerido que el síndrome de Dravet es el fenotipo más grave del espectro de convulsiones febriles + epilepsia generalizada idiopática. En el 60-70 % de los pacientes con síndrome de Dravet se han encontrado mutaciones en el gen SCN1A que codifica para la subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje. También se han observado mutaciones en el gen GABRG2 que codifica para la subunidad $\gamma 2$ del receptor GABA_A. Los estudios moleculares facilitan la aproximación diagnóstica y terapéutica. Creemos que en la actualidad se deben realizar estudios de genética molecular en niños con cuadro clínico sugestivo de síndrome de Dravet para iniciar precozmente el tratamiento antiepiléptico adecuado y evitar otro tipo de pruebas complementarias innecesarias.

EPILEPSIA POSTVACUNAL

Durante años ha existido el debate acerca de la implicación de las vacunas, especialmente la vacuna de la tos ferina, en determinadas enfermedades neurológicas. Se ha involucrado a las vacunas en problemas neurológicos como el autismo y se ha atribuido a la inmunización antipertusis muchos casos de encefalopatías que aparecían a las pocas horas de la inmunización DTP. Mucho se ha debatido sobre el tema y existen amplios estudios que demuestran que no existe una relación causal entre la vacuna antipertusis y estas encefalopatías epilépticas, pero el hecho de que en algunas ocasiones tras la inmunización de DTP se produzca un cuadro de fiebre con convulsiones seguido de retraso mental, hace que la percepción individual de relación causa efecto exista. Hoy en día se ha visto que los casos de encefalopatía precoz desencadenada tras la vacuna de DTP corresponden a síndromes de Dravet más o menos completos y en los casos

estudiados se han encontrado mutaciones en el gen SCN1A similares al síndrome de Dravet. Por tanto se debe considerar que la fiebre producida tras la inmunización de DTP, fiebre que es frecuente que ocurra en las primeras 24 horas tras la vacuna produce por primera vez una CF en niños que tienen las bases genéticas para desarrollar un síndrome de Dravet.

CONCLUSIONES

Las crisis febriles son cuadros frecuentes que producen todavía gran ansiedad en las familias, la actitud inicial debe ir encaminada a la “desdramatización” y a tranquilizar a los padres. Es importante valorar la posibilidad de una infección del sistema nervioso, sobre todo en la primera crisis y en lactantes. El tratamiento actual se basa en yugular precozmente las crisis con diazepam rectal para evitar las crisis prolongadas. El tratamiento con profilaxis si bien disminuye las recurrencias no disminuye la probabilidad de epilepsia posterior. Los estudios con EEG y/o neuroimagen no son necesarios, ya que no aclaran el riesgo de epilepsia posterior ni la probabilidad de recurrencia. Si las crisis se hacen recurrentes o aparecen con febrícula, sin fiebre o en forma de estatus hay que pensar que se trate de un síndrome de Dravet u otra forma de epilepsia ligada a anomalías del gen SCN1A. En la actualidad la etiopatogenia de las CF se basa en los mediadores de la inflamación (IL 1 β) en sujetos con determinadas anomalías en genéticas (gen SCN1A y GABRG2).

Es necesario valorar el diagnóstico de crisis parainfecciosas en niños con crisis coincidentes con procesos infecciosos banales, pero que no ocurren durante la fiebre. Es un cuadro de buen pronóstico y su diagnóstico clínico puede evitar pruebas complementarias y tratamientos innecesarios.

El cuadro clínico denominado clásicamente como encefalopatía o epilepsia postvacunal se ha demostrado que son formas de síndrome de Dravet que debutan con el primer proceso febril que es frecuentemente tras la primera dosis de DTP.

BIBLIOGRAFÍA

Panayiotopoulos. Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Spinger, 2007

Nieto-Barrera M. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet). Ubicación nosológica y aspectos terapéuticos. Rev Neurol 2006; 37 (1): 64-68

Berkovic SF, Scheffer IE. Febrile seizures: genetics and relationship to other epileptic syndromes. Curr Opin Neurol 1998; 11: 129-34

Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: Severe myoclonic epilepsy in infancy and epilepsy in infancy and related epilepsies. Epilepsy Research 2006 70S; S 223-230

Shorvon S & Berg A. Pertussis vaccination and epilepsy—and erratic history, new research and the mismatch between science and social policy. Epilepsia 2008; 49 (2): 219-218

Origen y consecuencias de las convulsiones febriles. Barcelona: Viguera Editores, 2008

Dravet Syndrome: Severe Myoclonic Epilepsy or Severe Polymorphic Epilepsy of Infants. In Aicardi's Epilepsy in Children. Alexis Arzimanoglou, Renzo Guerrini, Jean Aicardi. Philadelphia: Lippicont Williams& Wilkins, 2004

Marini C, et al. Idiopathic Epilepsies with Seizures Precipitated by fever and SCN1A Abnormalities. Epilepsia 2007; 48(9): 1678-1685

Sheffer IE and Berkovic SF, Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain 1997; 120: 479-490

Knudsen FU. Febrile seizures: Treatment and prognosis. Epilepsia 2000; 41(1): 2-9

Wei-Ling Lee MD, Hian-Tat Ong MD. Afebrile Seizures associated with minor infections: Comparasion with febrile seizures and unprovoked seizures. Pediatr Neurol 2004; 31: 157-64.

Tabla I. Evolución del concepto de las convulsiones febriles a lo largo de la historia

Año	Autor	Teoría
Antigüedad		Relacionado con los sagrados
Edad Media	Inquisición	Posesión demoníaca
Siglo XIX		Relación con infecciones del sistema nervioso
1939	Wegman	Hipertermia como convulsivógeno
1947	Livingston y Lennox	Convulsión febril ≠ Epilepsia
50s	Nelson y Ellenberg	Riesgo de epilepsia tras crisis febril
1950	Penfield y Falconer	Estatus febril y Epilepsia del lóbulo temporal
1950 1980	– Nacional Health Institute	Estudios poblacionales
1980		Estudios de calidad de vida Efectos secundarios de los fármacos
1990	Asociación Americana de Pediatría	Medicina basada en la evidencia Profilaxis/No profilaxis
1997	Berkovic y Scheffer	Genética en las convulsiones febriles Convulsiones febriles plus Epilepsia Generalizada con convulsiones febriles plus
2009	Heida/Pitman	Interleucina 1 β

**Tabla II. Evolución del tratamiento de las convulsiones febriles.
(modificado de Carranza y Roig)**

Año	Fármaco	Tratamiento agudo	Profilaxis	Efecto	Intención de uso
1912	Fenobarbital	No	Intermitente o continuo	Menor recurrencia	Evitar secuelas
1938	Fenitoína	No	Continua	Inefectivo	
1960	Ácido valproico	No	Continua	Menor recurrencia	
1980	Diazepam	Sí	Intermitente	Abortar crisis Menor recurrencia	Prevenir el estatus febril
1990	Midazolam nasal	Sí	No	Abortar crisis	
2000	Midazolam bucal	Sí	No	Abortar crisis	

Tabla III: Clasificación de las Convulsiones Febriles

<i>Simples 70%</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Niños sanos entre 6 meses y 5 años - < 15 minutos - Generalizadas - Una en 24 horas
<i>Complejas</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Prolongadas (8%) > 15 minutos - Repetitivas (11-16%) más de dos en 24 horas - Focales (3%-7%) ó niños con alteración neurológica o parálisis postictal de Todd

Tabla IV. Indicadores de sospecha de síndrome de Dravet en crisis febriles

- Crisis prolongadas de mas de 15 ó 30 minutos
- Unilaterales
- Clónicas
- Frecuentes con recurrencia rítmica
- Temperatura < 38 °
- Lactantes pequeños
- Concomitantes con crisis afebriles

Figura 1. Espectro clínico de Convulsiones febriles plus (CF+)

