

Revista Cubana de Medicina Militar, Vol. 51, No.
3 (2022)

Artículo de investigación

Factores asociados a crisis convulsiva febril en niños peruanos

Factors associated with febrile seizures in
Peruvian children

Ivan M. Pantoja-Costa¹ <https://orcid.org/0000-0003-0956-1798>

Tracy Y. Quiñones-Tafur¹ <https://orcid.org/0000-0002-1263-8760>

Jorge L. Sosa-Flores¹ <https://orcid.org/0000-0002-4095-8139>

C. Ichiro Peralta² <https://orcid.org/0000-0003-0971-8708>

Sandra Zeña-Ñañez³ <https://orcid.org/0000-0002-9473-5467>

Mario J. Valladares-Garrido^{4,5*} <https://orcid.org/0000-0003-0839-2419>

¹Universidad de San Martín de Porres. Chiclayo, Perú.

²Facultad de Medicina Hipólito Unanue. Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima, Perú.

³Universidad Continental. Huancayo, Perú.

⁴Vicerrectorado de Investigación. Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.

⁵Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque, Perú.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico:
mario.valladares@uwiener.edu.pe

RESUMEN

Introducción: La convulsión febril es el trastorno neurológico más frecuente en la infancia y el más común en la práctica neurológica pediátrica. Tiene una etiología multifactorial. En el Perú existen estudios aislados que reportan similares factores de riesgo.

Objetivo: Determinar los factores asociados a convulsiones

febriles en niños atendidos en el Hospital Regional Lambayeque, Perú.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes de 6 meses a 5 años en el servicio de consulta externa de Neuropediatría y emergencias, del 2015 al 2018 del Hospital Regional de Lambayeque. La muestra se constituyó por 32 casos y 32 controles emparejados 1:1 por sexo y edad. Se utilizó un cuestionario para recolectar información general, clasificación de las convulsiones febriles y posibles factores de riesgo. Se estimaron *odds ratio* crudos (ORc) y ajustados (ORa) mediante modelos de regresión logística simple y múltiple, respectivamente.

Resultados: La mayoría de los pacientes que presentaron episodios de convulsión febril tuvieron 13-24 meses de edad (46,9 %). Se evidenció una menor probabilidad de convulsión febril en aquellos pacientes con comorbilidades congénitas (ORa: 0,17; IC 95 %: 0,03-0,93). Los pacientes que tenían diarrea aguda infecciosa (ORa: 8,16; IC 95 %: 1,37-48,55) e infección respiratoria aguda alta (ORa: 12,49; IC 95 %: 1,89-82,42) tenían una mayor probabilidad de convulsión febril.

Conclusiones: Padecer de diarrea aguda infecciosa e infecciones respiratorias agudas altas aumentan la probabilidad de desarrollar convulsión febril. Por el contrario, tener una comorbilidad congénita reduce la probabilidad de esta condición.

Palabras clave: convulsiones febriles; niño; urgencias médicas; Perú.

ABSTRACT

Introduction: Febrile seizure is the most common neurological disorder in childhood and the most common in pediatric neurological practice. Has a multifactorial etiology. In Peru, there are isolated studies reporting similar risk factors.

Objective: To determine the factors associated with febrile seizures in children attended at the Hospital Regional Lambayeque, Peru.

Methods: A case-control study was conducted in patients aged 6 months to 5 years in a neuropediatric outpatient service and in an emergency department from 2015 to 2018 of the Regional Lambayeque Hospital. The sample consisted of 32 cases and 32 controls matched 1:1 for sex and age. A questionnaire was used to collect general information, classification of febrile seizures and possible risk factors. Crude Odds ratios (cOR) and adjusted Odds ratios (aOR) were estimated using simple and multiple logistic regression models, respectively.

Results: Most of the patients who presented episodes of febrile seizure were 13-24 months of age (46,9 %). A lower probability of febrile seizure was evidenced in those patients with congenital comorbidities (aOR: 0,17; 95 % CI: 0,03-0,93). Patients who had acute infectious diarrhea (aOR: 8,16; 95 % CI: 1,37-48,55) and

acute upper respiratory infection (aOR: 1,49; 95 % CI: 1,89-82,42) had a higher probability of FS.

Conclusions: Having acute infectious diarrhea and acute upper respiratory infection increase the likelihood of developing febrile seizure. Conversely, having congenital comorbidity reduces the likelihood of this condition.

Keywords: febrile seizures; child; emergencies; Peru.

Recibido: 04/05/2022

Aprobado: 18/07/2022

INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles son el trastorno neurológico más frecuente en la infancia y el más común en la práctica neurológica pediátrica.⁽¹⁾ Este trastorno ha mostrado una prevalencia del 2-5 % en los niños menores de 5 años y con una mayor incidencia entre los 12-18 meses.⁽¹⁾ Los niños son ligeramente más propensos a padecer convulsiones febriles que las niñas, en una proporción de 1,6:1.⁽¹⁾

Las convulsiones febriles tienen una etiología multifactorial. Sin embargo, las infecciones virales son la principal causa desencadenante de convulsiones febriles.^(1,2) Otros factores asociados son la historia familiar, condiciones neurológicas, inmunización y haber presentado un episodio previo de convulsiones febriles.⁽¹⁾ Se ha encontrado que incluso la deficiencia de micronutrientes como el hierro, zinc o vitamina B12 podría favorecer la aparición de dichas convulsiones.^(1,3,4)

En el Perú existen estudios aislados que reportan similares factores de riesgo que lo publicado formalmente.^(5,6) Ello muestra un limitado panorama de la magnitud de riesgo real que representaría las convulsiones febriles. Siendo Perú un país de ingresos medio-bajos existe un acceso restringido a los servicios de salud y un posible desconocimiento de las convulsiones febriles por parte de los padres o cuidadores. Además, la deficiencia de alimentos ricos en micronutrientes podría aumentar el riesgo de casos de convulsiones febriles.

Aunque las convulsiones febriles no afectan al niño en su desarrollo, puede afectar su bienestar emocional y el de sus

padres o cuidadores.⁽⁷⁾ Un conocimiento adecuado, en el contexto específico, puede ayudar a incrementar el reconocimiento y manejo de las convulsiones febriles a nivel clínico y comunitario.

El objetivo del presente estudio es identificar los factores asociados a convulsiones febriles en niños de 6 meses a 5 años en un hospital del norte del Perú.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes entre 6 meses y 5 años que acudieron a la consulta externa de Neuropediatría o al servicio de urgencias del Hospital Regional de Lambayeque, durante 2015-2018.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes entre 6 meses y 5 años que acudieron a la consulta externa de Neuropediatría o al servicio de urgencias del Hospital Regional de Lambayeque, durante 2015-2018. El tamaño de muestra se obtuvo de un antecedente de investigación en Trujillo.⁽⁸⁾ Empleando el programa Epidat versión 3,1 se ingresaron los siguientes valores: IC 95 %, *odds ratio* (OR) 6,56; además de una proporción de casos de 51 % y una proporción de controles de 17,99 %.⁽⁹⁾ Con una potencia de 80 %, con la corrección de Yates y una proporción de casos y controles 1 a 1, la muestra se constituyó de 32 casos y 32 controles. Los participantes se seleccionaron mediante un método de muestreo aleatorio simple. La frecuencia de pacientes con convulsiones febriles fue proporcionada por el hospital.

Se incluyeron historias clínicas de pacientes entre 6 meses y 5 años con un diagnóstico de convulsión febril simple o complejo. Los controles eran pacientes con el mismo rango de edad y con un diagnóstico de fiebre sin convulsiones. Los grupos fueron emparejados por sexo y edad. Se excluyeron pacientes con antecedentes de traumatismo craneal o infección del sistema nervioso central (Fig. 1 y Fig. 2).

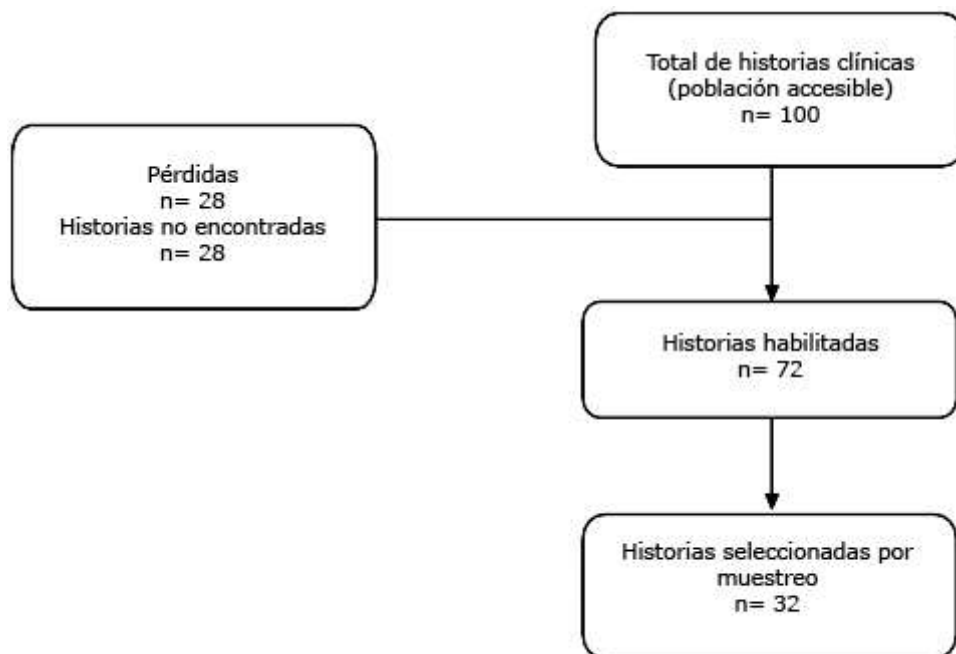


Fig. 1 - Flujograma de selección de casos.

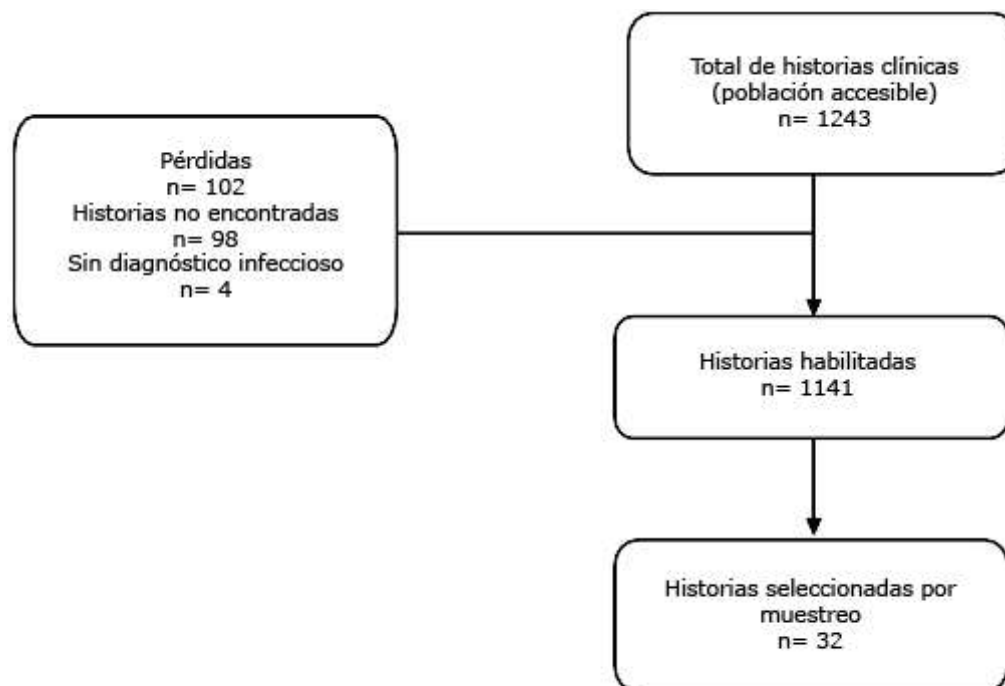


Fig. 2 - Flujograma de selección de controles.

Procedimientos y variables

Previo al inicio de la investigación se realizó una revisión por la unidad de tesis de la facultad para su aprobación, luego se buscó la aceptación de la Oficina de Investigación del Hospital Regional de Lambayeque y al mismo tiempo el Comité de Ética del mismo hospital entregó una constancia de aprobación. Posteriormente se procedió a realizar el pedido de las historias clínicas en la unidad

de atención al paciente. Para garantizar la seguridad y privacidad de los datos se les identificó con un código único creado por los investigadores. Los datos se recolectaron usando un cuestionario sobre información general, clasificación de la convulsión febril y posibles factores de riesgo. El instrumento fue evaluado por un panel de expertos conformado por un pediatra, un neuropediatra y un epidemiólogo.

Se revisaron las historias clínicas para capturar los datos epidemiológicos:

Edad en meses.

Datos clínicos: antecedente de vacunación previo a la crisis (no, sí), antecedentes familiares de convulsión febril (no, sí), antecedentes patológicos (cardiopatía, parálisis cerebral infantil, hidrocefalia, otros, ninguno), infección durante cuadro convulsivo (ninguna, diarrea infecciosa aguda (DIA), infección respiratoria aguda (IRA) alta, neumonía, bronquitis, tuberculosis (TBC), otros, ninguno, cuadro de anemia presente (no, sí), valor de hemoglobina en mg/dl y grado de temperatura (°C).

Plan de análisis

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata v. 17,1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y la mejor medida de tendencia central y de dispersión en el caso de las variables numéricas, después de realizar evaluación de normalidad. Se aplicó un análisis bivariado usando pruebas *ji* cuadrado, previa evaluación de supuesto de frecuencias esperadas. Cuando las variables dependientes fueron hemoglobina y temperatura se usó la *t* de Student para muestras independientes con varianzas iguales previa evaluación de normalidad y homocedasticidad. En el análisis multivariado, se empleó un modelo de regresión logística para estimar *odds ratio* crudo (ORc) y ajustado (ORa) con un intervalo de confianza del 95 %. Las variables que en el modelo crudo mostraron un valor $p < 0,05$ fueron incluidos en el modelo ajustado.

Aspectos éticos

La aprobación ética fue otorgada por el Comité de Ética del Hospital Regional de Lambayeque. Los pacientes fueron identificados con un código único creado por los investigadores para mantener la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 64 historias clínicas que cumplieron con los criterios de elegibilidad. La mayoría era de sexo masculino (65,6 %), con edad entre 13-24 meses (34,4 %) y no presentaban comorbilidades congénitas (81,3 %). La mayoría de los pacientes que presentaron episodios de convulsión febril tuvieron 13-24 meses de edad (46,9 %). Solo el 3,1 % presentó vacunación previa a la convulsión febril. El 1,6 % tenía antecedente familiar de convulsiones febriles. Los casos no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de sexo y edad (tabla 1).

Se observó menor frecuencia de comorbilidades congénitas en los casos que en los controles (6,3 % vs. 31,3 %; $p= 0,01$). Asimismo, hubo una mayor frecuencia de infecciones respiratorias altas en los casos que en los controles (34,4 % vs. 15,6 %; $p= 0,01$) (tabla 1).

Se evidenció una menor probabilidad de convulsiones febriles en aquellos pacientes con comorbilidades congénitas, la cual se mantuvo en el modelo ajustado (ORa: 0,17; IC 95 %: 0,03-0,93). Los pacientes que tuvieron diarrea aguda infecciosa (ORa: 8,16; IC 95 %: 1,37-48,55) e infección respiratoria aguda alta (ORa: 12,49; IC 95 %: 1,89-82,42) tuvieron una mayor probabilidad de convulsiones febriles que aquellos individuos sanos en el modelo crudo y ajustado (tabla 2).

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró una alta frecuencia de crisis convulsivas febriles en los pacientes con edades comprendidas entre los 13 y 24 meses. Se conoce que la convulsión febril ocurre en infantes de 6 hasta los 60 meses.^(10,11) Algunos estudios indican que los niños con convulsiones febriles con sobreexpresión del transportador de serotonina son más propensos a sufrir esta afección.⁽¹²⁾ Sin embargo, no resultó un factor de riesgo para el desarrollo de las crisis convulsivas febriles en los participantes de esta investigación. Esto contrasta con otros estudios en el que manifiestan edades inferiores a los 2 años como factor de riesgo para el desarrollo de estas crisis,^(4,13,14,15) e incluso se diferencia con otro estudio en el cual una edad inferior a los 12 meses se relacionó a la mayor probabilidad en el desarrollo de estas crisis.⁽¹⁶⁾

En este estudio se presenta una frecuencia del sexo masculino del 71 % dentro de los casos, mucho mayor que en otros estudios; este porcentaje era de un 61 % como máximo.^(13,17) Se sabe que los niños son más propensos a tener convulsiones febriles, en

comparación con las niñas.^(11,18) A diferencia de lo que se conoce en la literatura básica y de la alta frecuencia, estos resultados no demuestran que el sexo masculino es un factor de riesgo para una crisis convulsiva febril.

Los casos no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de sexo y edad. Sin embargo, existen estudios^(11,19) que indican que la convulsión febril puede presentarse en infantes más jóvenes y con diferencias en el sexo.⁽¹⁹⁾ Se conoce al sexo femenino como un factor protector para convulsiones febriles.⁽¹¹⁾

Se evidenció una menor probabilidad de convulsiones febriles en aquellos pacientes con comorbilidades congénitas; sin embargo un estudio⁽²⁰⁾ reporta resultados diferentes, esto puede explicarse por el hecho que existen múltiples mutaciones de funciones bioquímicas que conllevan a la convulsión febril y modifican los canales bioquímicos.^(21,22)

La presencia de infecciones es de hasta un 98,43 % en esta investigación, muy por encima de los porcentajes en otros estudios.^(13,15) Dentro de estas infecciones, las de tipo respiratoria alta fueron las segundas más frecuentes en este estudio; sin embargo, no se las pudo reconocer como un factor de riesgo para el desarrollo de las crisis convulsivas febriles; esto se diferencia de otros estudios^(4,15,17) en los que sí se identificó la presencia de alguna infección como factor de riesgo.

Se encontró que los niños con IRA alta presentan mayor probabilidad de presentar convulsiones febriles, en comparación con quienes no presentaron manifestaciones infecciosas durante el cuadro convulsivo. Las IRA alta representan una de las causas más frecuentes de convulsiones febriles;⁽²³⁾ esto se debe a que las infecciones virales son frecuentes en los niños.^(13,24) Las enfermedades virales y la predisposición genética representan factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones febriles.⁽¹⁴⁾

Se encontró que los pacientes con diarrea aguda infecciosa presentaban mayor probabilidad de convulsiones febriles, respecto a los niños que no tuvieron ningún cuadro infeccioso. Las infecciones gastrointestinales,⁽⁴⁾ genitourinarias y la sepsis son factores de riesgo de convulsión febril.⁽¹⁶⁾ Las infecciones virales, especialmente aquellas asociadas con fiebre alta, aumentan el riesgo de convulsiones febriles, ya que se ha demostrado que la fiebre alta aumenta la excitabilidad neuronal y reduce el umbral de convulsiones.⁽²⁵⁾

Los antecedentes familiares de epilepsia y antecedentes familiares de convulsiones febriles⁽⁴⁾ son considerados factores de riesgo para el desarrollo individual de convulsiones febriles. Se sabe que son un factor de riesgo para el nacimiento patológico y por cesárea⁽⁴⁾ y también un factor congénito.^(25,26) Se habla también de la consanguinidad de los padres como factor de riesgo para las convulsiones febriles.⁽¹⁵⁾ La relación entre la vitamina B12, el folato y la deficiencia de hierro con la convulsión febril se ha estudiado,⁽²⁷⁾ por ejemplo, la anemia ferropénica puede considerarse uno de los factores de riesgo de convulsiones febriles en niños.⁽²⁸⁾ Los niveles de ingresos muy bajos son un factor de riesgo para la readmisión por convulsión febril,⁽¹⁸⁾ sin embargo en esta investigación no fue posible realizar la medición de estas características clínicas relevantes.

Por otro lado, en múltiples estudios^(14,15) se ha señalado el tener antecedentes familiares de convulsión febril como un factor de riesgo. No obstante, en este estudio fue necesario no presentar esos resultados por encontrarse muy poca frecuencia (1,6 %).

Implicaciones de hallazgos en salud pública

El diagnóstico de la convulsión febril es clínico y es importante excluir una infección intracraneal, especialmente después de una convulsión compleja. Esto es de importancia en el pronóstico de los pacientes.⁽²⁹⁾ El tratamiento consiste en el control de los síntomas y de la causa de la fiebre. Los hallazgos de esta investigación podrían repercutir en el diagnóstico temprano por el personal de salud y el pronóstico. Después de la convulsión febril, los padres a menudo están angustiados y necesitan que los profesionales de la salud les informen y orienten adecuadamente sobre el control de la fiebre de su hijo. El conocimiento de los factores de riesgo y el conocimiento de los síntomas podrían poner en alerta a los padres y acudir a los servicios de salud lo más rápido posible. La sensibilización de pediatras y neurólogos sobre el tratamiento de la convulsión febril, la estandarización del diagnóstico y tratamiento, es de suma importancia debido al uso inadecuado de pruebas diagnósticas y tratamientos.⁽²⁹⁾

Esta investigación presenta como limitaciones; primero, los estudios de casos y controles como este pueden presentar sesgos que se dan por la forma de medición a la exposición ya que se mide después de la enfermedad, en este caso la revisión de historias clínicas, que pueden tener información incompleta, lo cual podría conllevar a sesgo de medición. Además, tampoco fue posible medir otras variables que potencialmente influyen en el desarrollo de convulsiones febriles (antecedentes familiares de epilepsia y convulsiones febriles, consanguinidad de padres, déficit de vitaminas). Segundo, el sesgo de Berkson, debido a que los

hallazgos proceden de la selección de casos de un solo centro hospitalario; por otra parte, no es posible inferir a toda la población de estudio, por tanto, existe probable sesgo de selección. Tercero, podrían existir limitaciones en el poder estadístico, debido al tamaño pequeño de la muestra. No obstante estos hallazgos son importantes para futuros estudios que capturen mayor cantidad de centros hospitalarios.

Se concluye que tener comorbilidades congénitas, presentar DAI e IRA alta, como infección durante el cuadro convulsivo, son factores asociados al desarrollo de convulsión febril.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018; 7:212536. DOI: 10.7573/dic.212536
2. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(3):165-72. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.004
3. Kwak BO, Kim K, Kim SN, Lee R. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2017; 52:27-34. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.09.009
4. Heydarian F, Bakhtiari E, Yousefi S, Heidarian M. The first febrile seizure: An updated study for clinical risk factors. *Iran J Pediatr*. 2018; 28(6):1-4. DOI: 10.5812/ijp.69761
5. Cabrera Toro G. Principales factores para convulsión febril en niños menores de 5 años atendidos en el Hospital de Huaycán. 2019-2020. [Tesis para optar el grado de bachiller en medicina]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal. Facultad de medicina; 2021 [acceso: 16/02/2022]. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5492>
6. De Lama Ramirez L. Factores asociados a convulsiones febriles en niños de 3 meses a 5 años atendidos en el Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital III José Cayetano Heredia. [Tesis para optar el grado de bachiller en medicina]. Piura: Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de medicina; 2020 [acceso: 16/02/2022]. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6129>
7. Ju HO, McElmurry BJ, Park CG, McCreary L, Kim M, Kim EJ. Anxiety and uncertainty in Korean mothers of children with febrile convulsion: cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2011; 20(9-10):1490-7. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03496.x

8. Flores Cuentas GA. Antecedentes familiares y alteración del neurodesarrollo como factores de riesgo para primera crisis febril en niños. [Tesis para optar el grado de bachiller en medicina]. La Libertad: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de medicina; 2013 [acceso: 16/02/2022]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/722>
9. Acuña P. Factores de riesgo de pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría, que desarrollan convulsiones febriles en el Hospital Regional de Loreto en el año 2015. [Tesis para optar el grado de bachiller en medicina]. Loreto: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana. Facultad de Medicina Humana; 2016 [acceso: 16/02/2022]. Disponible en: <https://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/3920>
10. Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Nomura S, Shimakawa S, et al. Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: A retrospective study. *Brain Dev.* 2020; 42(6):449-56. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.009
11. Octavius GS, Handoko TGH, Budiputri CL, Muljono MP, Juliansen A. Factors Predicting the Recurrence of Febrile Seizure in Siloam General Hospital: A Descriptive Analysis. *J Pediatr Epilepsy.* 2021; 11(01):001-6. DOI: 10.1111/jne.13046
12. Thébault-Dagher F, Robles M, Herba CM, St-Pierre J, Brochen C, Muckle G, et al. Febrile seizure incidence and age at first occurrence are associated with changes in placental normalized gene expression: the '3D' pregnancy cohort study. *J Neuroendocrinol.* 2021; 33(10):e13046. DOI: 10.1111/jne.13046
13. Carman KB, Calik M, Karal Y, Isikay S, Kocak O, Ozcelik A, et al. Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). 2019; 15(2):496-502. DOI: 10.1080/2164551520181526588
14. Smith DK, Sadler K, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):445-50. URL: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p445.html>
15. Renda R, Yüksel D, Güner YKY. Evaluation of Patients with Febrile Seizure: Risk Factors, Recurrence, Treatment and Prognosis. *Pediatr Emerg Care.* 2020; 36(4):173-7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001173
16. 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(2019):77-83. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.12.004
17. Li X, Lin Y, Yao G, Wang Y. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16(1):59-65. DOI:

10.2174/1570159X15666170726115639

18. Okubo Y, Handa A, Nariai H. National survey of factors associated with repeated admissions due to febrile seizure. *Seizure*. 2018; 61:149-52. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.013

19. Miyake M, Kawamura Y, Hattori F, Miura H, Ishihara N, Yoshikawa T. Clinical Features of Complex Febrile Seizure Caused by Primary Human Herpesvirus 6B Infection. *Pediatr Neurol*. 2020; 109:52-5. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.015

20. Kleeman AL. Characterizing Febrile Seizure Susceptibility in Scn1b +/-Mice: A Model for Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus. [Tesis para optar el grado de doctor en Cerebro, Comportamiento y Ciencia Cognitiva]. Michigan: Universidad de Michigan. Departamento de Psicología; 2012 [acceso: 06/02/2022]. Disponible en: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/91880/akleeman.-pdf?sequence=1>

21. Bergren SK, Chen S, Galecki A, Kearney JA. Genetic modifiers affecting severity of epilepsy caused by mutation of sodium channel Scn2a. *Mamm Genome*. 2005; 16(9):683-90. DOI: 10.1007/s00335-005-0049-4

22. Reid CA, Kim T, Phillips AM, Low J, Berkovic SF, Luscher B, et al. Multiple molecular mechanisms for a single GABAA mutation in epilepsy. *Neurology*. 2013; 80(11):1003-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182872867

23. Han DH, Kim SY, Lee NM, Yi DY, Yun SW, Lim IS, et al. Seasonal distribution of febrile seizure and the relationship with respiratory and enteric viruses in Korean children based on nationwide registry data. *Seizure*. 2019; 73(2019):9-13. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.10.008

24. Tang J, Yan W, Li Y, Zhang B, Gu Q. Relationship between common viral upper respiratory tract infections and febrile seizures in children from Suzhou, China. *J Child Neurol*. 2014; 29(10):1327-32. DOI: 10.1177/0883073813515074

25. Thébault-Dagher F, Herba CM, Séguin JR, Muckle G, Lupien SJ, Carmant L, et al. Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res*. 2017; 135:95-101. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.001

26. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995; 36(4):334-41. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01006.x

27. Turay S, Hanci F, Ozde S. An overview of vitamin B12 and iron deficiencies as a risk factors in children with febrile seizure

etiology. *Exp Biomed Res.* 2021; 4(2):154-63. DOI: 10.30714/j-ebr.2021267979

28. Brajesh Raj Chaudhary, Karmacharya Malla K, Gaire B. Association of Iron Deficiency Anemia with Febrile Seizure in Children in a Tertiary Care Hospital. *J Nepal Health Res Counc.* 2021; 19(1):66-70. DOI: 10.33314/jnhrc.v19i1.3327

29. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(10). DOI: 10.3390/ijerph15102232

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Ivan M. Pantoja-Costa, Tracy Y. Quiñones-Tafur, Jorge L. Sosa-Flores, C. Ichiro Peralta, Sandra Zeña-Ñañez, Mario J. Valladares-Garrido.*

Curación de datos: *Ivan M. Pantoja-Costa, Mario J. Valladares-Garrido.*

Análisis formal: *Sandra Zeña-Ñañez, Mario J. Valladares-Garrido.*

Investigación: *Ivan M. Pantoja-Costa, Tracy Y. Quiñones-Tafur, Jorge L. Sosa-Flores.*

Metodología: *Ivan M. Pantoja-Costa, Mario J. Valladares-Garrido.*

Supervisión: *Mario J. Valladares-Garrido.*

Validación: *C. Ichiro Peralta, Sandra Zeña-Ñañez, Mario J. Valladares-Garrido.*

Visualización: *Tracy Y. Quiñones-Tafur, Jorge L. Sosa-Flores.*

Redacción - borrador original: *Ivan M. Pantoja-Costa, Tracy Y. Quiñones-Tafur, Jorge L. Sosa-Flores.*

Redacción - revisión y edición: *Ivan M. Pantoja-Costa, Tracy Y. Quiñones-Tafur, Jorge L. Sosa-Flores, C. Ichiro Peralta, Sandra Zeña-Ñañez, Mario J. Valladares-Garrido.*