

---

# FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA EN NIÑOS CON ANTECEDENTES DE CRISIS CONVULSIVAS FEBRILES

RISK FACTORS FOR RECURRENCE IN CHILDREN WITH  
A HISTORY OF FEBRILE SEIZURES

---

Alumna: Inés Romagosa Sánchez-Monge  
Tutores: Virginia Gómez Barrena. Jesús Fleta Zaragoza

---

Trabajo Fin de Máster  
Curso académico 2019-2020  
Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales  
del Crecimiento y desarrollo

---



**Universidad**  
Zaragoza



## **RESUMEN:**

**Introducción:** Las Crisis Febriles son el trastorno convulsivo más frecuente en Pediatría. Suelen ser procesos benignos con una recurrencia media del 30-35% y un riesgo de epilepsia alrededor del 2%. Provocan pánico en los padres por lo que es importante investigar qué factores se asocian a recurrencia en nuestra población.

**Objetivo: Principal:** Analizar múltiples variables buscando factores de riesgo de recurrencia. **Secundarios:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y sistemática de actuación en estos pacientes, incluyendo la valoración de diversas pruebas complementarias.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal, retrospectivo y observacional de características de pacientes que sufrieron crisis convulsivas febriles atendidas en Urgencias del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de enero a diciembre del 2019.

**Resultados:** N=111 pacientes(con 144 crisis). El 54,05% de nuestros pacientes fueron varones y el 45,95% mujeres y la mediana de edad de 1,9años(RI 1,77). Las características más frecuentes de las crisis fueron primariamente generalizadas(97,2%), tónico-clónicas(49,7%), de duración menor a 15 minutos(87,2%) y simples(73,8%). Un 28,8% de los pacientes presentaron recurrir en siguientes procesos febriles. De todos las variables analizadas, la menor edad fue la única que se asoció con la repetición de crisis( $p=0,04$ ); sin embargo nuestro estudio con redes neuronales mostraba un patrón predecible de repetición de crisis.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo de sufrir episodios convulsivos en la población general no parecen estar claramente asociados a un mayor riesgo de repetición. Ante un episodio de convulsión febril la menor edad se asocia a riesgo de recurrencia. Son necesarios más estudios para determinar dichas asociaciones.

**Palabras clave:** crisis febriles, epilepsia, recurrencia, Pediatría, Urgencias.

## **ABSTRACT**

**Background:** Febrile seizures are the most frequent seizure disorder in pediatrics. They are usually benign; they have an average recurrence of 30-35% and a further risk for epilepsy of 2%. They often cause panic in parents, so it is important to investigate what factors may be associated with recurrence in our population.

**Objective:** To analyze which, among a large series of, factors are associated with a risk of recurrence in children with history of febrile seizures. To describe the characteristics and management of patients with febrile seizures in our center (including the diagnostic evaluation).

**Material and methods:** Longitudinal, retrospective and observational study of the characteristics of patients who suffered febrile seizures in the Emergency Department of the Miguel Servet Maternal and Child Hospital, in Zaragoza, from January to December 2019.

**Results:** N=111 patients (with 144 febrile seizures). 54.05% of our patients were male and 45.95% female, and the median age was 1.9 years. The most frequent seizure characteristics were primarily generalized (97.2%), tonic-clonic movements (49.7%), duration less than 15 minutes (87.2%) and simple (73.8%). 28.8% of our patients had seizures in subsequent febrile episodes. Of all the variables analyzed, the lowest age was the only one associated with the recurrence of crises ( $p=0.04$ ); however our study with neural networks showed a predictable pattern of crisis repetition.

**Conclusions:** The known risk factors existing in the general population, for episodes of febrile seizures, do not seem to be associated with an increased risk of recurrence. Younger age is associated with a risk of recurrence. Further studies are needed to evaluate other risk factors.

**Keywords:** febrile seizures, epilepsy, recurrence, pediatrics, emergency.

## **ABREVIATURAS**

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
AEP	Asociación Española de Pediatría
DT	Desviación típica
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EGCF+	Epilepsias generalizadas con convulsiones febriles plus
HCE	Historia Clínica Electrónica
HHV-6	Herpesvirus humano 6
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia
RI	Rango intercuartílico
TAC	Tomografía axial computarizada
UCI	Unidad de cuidados Intensivos

## **ÍNDICE**

	Página
1.ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	8
Antecedentes	8
1.1 Introducción	8
1.2. Fisiopatología	8
1.3. Etiología	9
1.4. Clínica	11
1.5 Diagnóstico	12
1.6 Diagnóstico diferencial	14
1.7 Pronóstico	15
1.8 Tratamiento	16
Justificación	17
2.OBJETIVOS	18
Objetivos	18
2.1. Objetivo principal	18
2.2. Objetivos secundarios	18
Hipótesis	18
3.MATERIAL Y MÉTODOS	19
3.1. Diseño del estudio	19
3.2. Criterios de inclusión	19
3.3. Criterios de exclusión	19
3.4. Tamaño muestral	19
3.5. Recogida de datos	21
3.6. Análisis estadístico	24
3.7. Aspectos éticos	25

4.RESULTADOS	26
4.1. Estudio descriptivo	26
4.1.1. Variables demográficas y antecedentes	27
4.1.2. Variables relacionadas con el proceso febril	30
4.1.3. Variables relacionadas con la crisis	32
4.1.4. Variable principal: repetición de crisis	36
4.2. Estudio analítico	37
4.2.1. Estudio bivariante	37
4.2.2. Redes neuronales	38
5.DISCUSIÓN	42
6.LIMITACIONES, FORTALEZAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	46
Limitaciones y fortalezas	46
Líneas de investigación	46
7.CONCLUSIONES	47
8.BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	52
Anexo 1: Test de Apgar	52
Anexo 2: Redes neuronales	53

# **1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

## **ANTECEDENTES**

### **1.1. INTRODUCCIÓN**

Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) se definen las crisis febriles como las crisis convulsivas asociadas a una enfermedad febril, en ausencia de una infección del Sistema Nervioso Central o de un desequilibrio electrolítico, sin antecedente de convulsiones afebriles previas [1].

Las Crisis Febriles son el trastorno convulsivo más frecuente en la edad pediátrica con una prevalencia de entre el 2 y el 5% de los niños menores de 5-6 años y con un pico máximo de incidencia entre los 12 y 18 meses [2,3]. Los valores de prevalencia e incidencia registrados en Europa y en el mundo son parecidos, existiendo ciertas diferencias en función de la región: se describe una mayor frecuencia de las crisis febriles en Japón (con una prevalencia del 6 al 8%), en la India (con una prevalencia variable entre el 5 y el 10%) y tan alta como un 14% en zonas del Pacífico occidental como Guam [4]. Son más frecuentes en varones con una relación hombre-mujer alrededor de 1.6/1 [2,3].

### **1.2. FISIOPATOLOGÍA**

La fisiopatología exacta del desarrollo de las convulsiones febriles se desconoce pero parece que el aumento de temperatura altera el umbral convulsivo al crear un desequilibrio metabólico, vascular y/o electrolítico. Este desequilibrio provoca un incremento del consumo de oxígeno y glucosa y la aparición de una discreta acidosis sobre un cerebro todavía inmaduro que, en personas predispuestas genéticamente, tiene dicho efecto convulsivo [5].

En ciertos estudios, dentro del contexto del desequilibrio metabólico, se han asociado las crisis convulsivas febriles a episodios de hiperglucemia de estrés. Esta hiperglucemia se caracteriza por una interacción compleja de citoquinas proinflamatorias, activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, sistema simpático autónomo y aumento de hormonas contrarreguladoras de hipoglucemia (GH, catecolaminas, cortisol). En pacientes con crisis de mayor duración, recurrentes o de localización no generalizada los niveles de glucemia en sangre obtenidos han sido más elevados [6].

### 1.3. ETIOLOGÍA

En el momento actual, se desconoce la causa exacta de las convulsiones febriles (tanto simples como complejas) pero se cree que es el resultado de la coexistencia de factores genéticos predisponentes y factores ambientales [5].

A pesar de haberse encontrado una clara predisposición familiar al desarrollo de crisis convulsivas febriles no se ha conseguido identificar el gen o genes que confieren susceptibilidad para el desarrollo de las mismas [2]. Se considera que se deben a una herencia poligénica multifactorial, aunque puede haber algún subgrupo con herencia autosómica dominante y un patrón de penetrancia reducido [7]. El riesgo de presentar una convulsión febril es un 20% mayor cuando existe un hermano afecto, y alrededor del 30% si hay antecedentes en ambos padres y un hermano [3]. Por otro lado, la prevalencia de antecedentes de padres, madres o hermanos con convulsiones febriles en los pacientes que la sufren es del 10 al 20%. Estudios previos han objetivado una mayor tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos, en quienes la tasa es similar a la de otros hermanos [8].

Un grupo específico de convulsiones febriles familiares son las epilepsias generalizadas con convulsiones febriles plus (**EGCF+**) [9]. Constituyen un síndrome de epilepsia familiar en el que los miembros de la familia presentan un trastorno convulsivo que varía desde crisis febriles simples hasta los fenotipos más severos de:

- Epilepsia mioclónica-astática: síndrome epiléptico de la infancia poco frecuente caracterizado por la aparición de múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis mioclónicas-astáticas, tónico-clónicas generalizadas y de ausencia, generalmente en niños previamente sanos [10].

o

- Síndrome de Dravet: epilepsia hereditaria de la infancia caracterizada por presentar crisis resistentes a fármacos frecuentemente inducidas por fiebre, presentándose en niños, por lo demás, sanos, y que generalmente deriva en discapacidad motora y cognitiva [11].

Las EGCF+ deben sospecharse en los casos de convulsiones febriles que comienzan precozmente (antes de los tres-seis meses) o persisten/debutan pasados los seis años o en pacientes que además presentan convulsiones afebriles. Las

alteraciones genéticas más frecuentemente asociadas con EGCF+ con las que afectan a SCN1A (2q24.3) (más comúnmente) y SCN1B (19q13.12); otras mutaciones causales incluyen aquellas en las que el gen de la subunidad gamma 2 (GABRG2) (5q34) es el afectado. Se ha sugerido que SCN2A (2q24.3), SCN9A (2q24) y GABRD (1p36.3) podrían constituir genes de susceptibilidad para EGCF+. Estos trastornos genéticos se transmiten de forma autosómica dominante. En los casos en los que se sospeche su presencia deben realizarse pruebas de genética molecular [9,11].

Por otra parte, es necesario que exista un proceso febril que desencadene la crisis, produciéndose más de la mitad de ellas en las primeras 24 horas del inicio del cuadro febril (y un 20% en la primera hora) [3]. Aunque sigue discutiéndose, parece que el factor desencadenante más importante es la temperatura máxima que se alcanza en el proceso febril más que el incremento brusco de la temperatura [2 y 12]. Hay que remarcar que la crisis convulsiva no tiene por qué producirse en el pico febril y, en ocasiones, es la primera manifestación clínica del proceso infeccioso que la desencadena iniciándose posteriormente la fiebre [2].

Entre los agentes infecciosos causantes del proceso febril, son las infecciones virales la causa más frecuente de crisis febriles convulsivas mientras que las infecciones bacterianas raramente se han asociado a convulsiones febriles [2, 13]. En términos generales, no se cree que las convulsiones febriles dependan del agente etiológico (ya sea bacteriano o vírico), sino que dependen del grado de elevación de la temperatura, por lo que frecuentemente se han asociado a etiologías como el herpesvirus humano 6 (HHV-6) que provoca elevaciones de temperatura media en lactantes de alrededor de 39,5°C o el virus Influenza que también se asocia a elevadas temperaturas [2]. Los virus que más frecuentemente se han relacionado con crisis febriles son muy parecidos en los distintos lugares del mundo suponiendo en un estudio Europeo de mayor a menor asociación: herpes virus 6 (asociado en el 35% de los niños del estudio), adenovirus (asociado en el 14% de los niños del estudio), VRS (asociado en el 11% de los niños del estudio), virus herpes simple (asociado en el 9% de los niños del estudio), citomegalovirus (asociado en el 3% de los niños del estudio) y herpes virus 7 (asociado en el 2% de los niños del estudio) [14]. Otros virus que típicamente también se han detectado en niños con crisis convulsivas febriles son el virus de la influenza A, el parainfluenza y enterovirus [2].

Asimismo se ha observado que el riesgo de convulsiones febriles aumenta con la administración de ciertas vacunas, incluidas tos ferina, varicela, triple vírica (sarampión,

parotiditis, rubeola) y difteria-tétanos; aunque el riesgo absoluto es pequeño [2,3,15]. Este riesgo varía según la preparación de la vacuna, la edad del niño y, obviamente, su susceptibilidad genética [2]. Debido a estos hallazgos, algunos autores han recomendado la profilaxis con diazepam oral tras ciertas vacunaciones en niños con antecedentes de convulsiones febriles en vacunaciones previas [16].

De la misma manera ciertas alteraciones analíticas han sido relacionadas con las convulsiones febriles. Actualmente continúa sin demostrarse la asociación entre la ferropenia y las crisis febriles, existiendo estudios favorables en los que se ha encontrado asociación significativa entre ambos [17, 18] mientras que otros no la encuentran [19]. Por otro lado, la deficiencia de zinc también se ha considerado en ciertos estudios como factor de riesgo para convulsiones febriles [20]. Finalmente en el capítulo de los oligoelementos, varios estudios preliminares han relacionado las convulsiones febriles con deficiencias en vitamina B12, ácido fólico, selenio, calcio y magnesio [21].

Otros factores ambientales que han sido valorados de forma más anecdótica por relacionarse con el desarrollo de crisis febriles son la asistencia a guardería y ciertos antecedentes perinatales: retraso en el crecimiento intrauterino, ingreso en Neonatología durante más de 30 días, test de Apgar a los 5 minutos <5 y exposición a ciertos tóxicos en el embarazo como el tabaco o estrés materno durante la gestación [3, 22].

#### 1.4. CLÍNICA

La semiología clínica es muy variable, siendo la forma de presentación más frecuente las crisis tónico-clónicas generalizadas (80%), seguidas de las crisis tónicas (13%), crisis atónicas (3%) y crisis focales o unilaterales (4%), que en ocasiones acaban generalizándose. De forma esporádica, en casos aislados, se traducen en una fijación de la mirada con posterior rigidez generalizada y más raramente focal.

En cuanto a la duración del episodio suelen ser breves, superando sólo el 8-10% de ellas los 15 minutos [3, 23].

De forma clásica, las crisis febriles se han dividido en dos grandes grupos en función de sus características clínicas y evolutivas [3]:

- Convulsiones febriles simples o típicas: suponen el 70-75% del total y consiste en las convulsiones febriles que cumplen todas las siguientes características:

- Duración inferior a 15 minutos
- Crisis generalizada
- No se repite durante un periodo de 24 horas
- No secuelas transitorias ni permanentes

- Convulsiones febriles complejas, atípicas o complicadas: suponen el 25-30% del total e incluyen todas las convulsiones febriles que cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Duración superior a 15 minutos
- Crisis focal con o sin generalización secundaria
- Recurrente: se repite en clúster (2 o más episodios dentro de las primeras 24 horas)
- Hallazgos neurológicos focales en el periodo postcrítico o paresia postictal de Todd (debilidad focal en una parte del cuerpo después de una convulsión.).
- Ocurren en niños con anomalías neurológicas previas.

La mayoría de los niños que desarrollan crisis febriles complejas debuta con una de ellas [3]. Otro concepto que es importante definir es el de Estatus Epiléptico Febril (que ocurre en aproximadamente el 5% de los casos) que incluye las crisis febriles de duración >30 minutos o una serie de crisis cortas sin recuperación de la consciencia entre ellas que se prolongan >30 minutos [3].

## 1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico incluyendo las convulsiones que cumplan todas las siguientes características [2]:

- Temperatura >38°C
- Edad comprendida entre los 6 meses y los 5 años de edad
- Ausencia de infección o inflamación del sistema nervioso central
- Ausencia de alteración metabólica sistémica aguda que pueda producir convulsiones
- Ausencia de historia previa de convulsiones afebriles

La edad es el criterio más laxo de todos, siendo muchos los autores que consideran crisis febriles las que presentan pacientes que incluyen todos los criterios anteriores menos el de la edad.

Los estudios complementarios deben ir dirigidos a buscar la etiología de la fiebre en función de la sospecha clínica, la edad, la temperatura máxima y el estado general del paciente por lo que no suele haber pruebas complementarias “específicas” de las crisis convulsivas febriles [2]. Aparte de las pruebas dirigidas al diagnóstico del origen de la fiebre (pruebas microbiológicas, analítica de sangre, analítica de orina...) hay algunas pruebas que están indicadas en ciertos casos de convulsiones febriles:

- Electrocardiograma (ECG): se ha descrito la presentación clínica como crisis convulsivas febriles de ciertas canalopatías (principalmente síndrome de Brugada con taquicardia ventricular inducida por fiebre) [24]. Por esta razón, en el protocolo de actuación ante crisis febriles de nuestro centro se ha incluido la realización de ECG en todo paciente con crisis convulsiva durante el pico febril (al menos en uno de los episodios).
- Punción lumbar: la obtención de muestra de líquido cefalorraquídeo está indicada solamente cuando haya signos o síntomas sugerentes de infección intracraneal [3].
- Electroencefalograma (EEG): la importancia de esta prueba en las crisis convulsivas febriles sigue en discusión actualmente por la escasa rentabilidad diagnóstica. Los últimos estudios recomiendan no realizarla en niños neurológicamente sanos con convulsiones febriles simples. En casos de crisis febriles complejas parece que el EEG es útil en las siguientes situaciones: crisis focales o prolongadas y debe realizarse en las primeras 72 horas tras las mismas [2, 25].
- Las pruebas de neuroimagen: Resonancia magnética nuclear (RMN) o, normalmente por mayor disponibilidad, tomografía computarizada (TAC) no están indicadas de forma rutinaria en los casos de convulsiones febriles. Deben reservarse para algunos casos de estatus febril, sospecha de infección intracraneal, focalidad neurológica, signos o síntomas de hipertensión intracraneal, crisis recurrentes o clara focalidad neurológica crítica o postcrítica [3].
- Otras pruebas complementarias analíticas como el hemograma, la determinación de iones sanguíneos como calcio o determinación de la urea no han demostrado ser rentables en todos los pacientes con convulsiones febriles;

sino que se tienen que reservar para los pacientes que asocian otros signos o síntomas que indiquen la determinación de los mismos (como vómitos, diarrea, deshidratación o edemas...) [26, 27].

- Genética: las pruebas genéticas no se recomiendan de entrada en los niños con convulsiones febriles, incluso en aquellos con antecedentes familiares positivos. Están indicadas cuando la edad del paciente, la evolución o la presencia de comorbilidades nos hacen sospechar otras causas de convulsiones febriles como las EGCF+.

## 1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante destacar que no todos los movimientos paroxísticos ocurridos en contexto de fiebre son convulsiones febriles. El diagnóstico diferencial de las convulsiones febriles incluye eventos o movimientos no epilépticos, convulsiones provocadas por infecciones del sistema nervioso central como las meningitis o encefalitis y formas raras de epilepsia genética en las cuales las convulsiones son particularmente comunes con fiebre [2].

- Movimientos no epilépticos: los escalofríos son los que más frecuentemente se confunden con convulsiones febriles. Los escalofríos consisten en movimientos involuntarios oscilatorios finos y rítmicos. No suelen involucrar los músculos faciales o respiratorios (a diferencia de las convulsiones febriles) y tampoco asociar desconexión del medio. Con una adecuada anamnesis pueden distinguirse fácilmente de una convulsión febril [2].
- Infección del sistema nervioso central: las convulsiones provocadas por meningitis o encefalitis son las principales preocupaciones en un niño que presenta fiebre y convulsiones. Además de la anamnesis, la exploración física (mostrando signos meníngeos positivos, estado de encefalopatía...) y la realización de pruebas complementarias (analítica sanguínea con signos de sepsis, punción lumbar compatible con meningitis...) nos permitirán diferenciar estas entidades. Aunque la prevalencia de meningitis que se manifiestan de entrada como convulsiones febriles es variable (entre el 0,8% y el 11,6% en función del estudio), es importante no olvidarnos de éstas y otras infecciones del sistema nervioso central por la implicación terapéutica y pronóstica que tienen [28, 29].

- Epilepsias genéticas, las EGCF+, que como ya hemos desarrollado, deben sospecharse en los casos de convulsiones febriles que comienzan precozmente (antes de los tres-seis meses) o persisten/debutan pasados los seis años o en pacientes que presentan convulsiones afebriles [2,9].

## 1.7. PRONÓSTICO

Las convulsiones febriles suelen ser procesos benignos con una recurrencia media del 30-35% de los pacientes con ciertas variaciones en función del niño y características de las crisis [3, 26]. En los que ya han presentado más de un episodio, el riesgo de una nueva crisis es del 50% [7]. Más de la mitad de las recidivas ocurren entre los 6-12 meses siguientes a la primera crisis [3, 5, 7]. Los factores que se han identificado como de riesgo para recurrencia son:

- Edad del primer episodio: a menor edad mayor riesgo de recurrencia [3, 5, 7, 23]. Parece ser el mayor predictor de recurrencias. El riesgo de recurrencia tras un primer episodio de crisis febril varía con la edad: en niños <1 año, 50% de probabilidad de recurrencia, y en niños >1 año, 30% de probabilidad de recurrencia [3, 7, 23, 30-32].
- Duración de las crisis convulsivas febriles mayores de 15 minutos [3, 5].
- Recurrencias previas [3, 5, 23].
- Recidiva en el primer brote [3, 23].
- Temperatura baja durante la crisis convulsiva cerca de 38°C [3, 23, 30].
- Inicio de la fiebre una hora antes de la crisis convulsiva febril [3, 31, 32, 33].
- Asistencia a guardería [3].
- Antecedentes patológicos en período neonatal [5].
- Alteración neurológica en la exploración clínica [5, 30].
- Antecedentes familiares de crisis convulsivas febriles [3, 5, 30, 31, 32].
- Antecedentes familiares de epilepsia [5, 31].
- Crisis convulsivas complejas: clásicamente se han asociado a repetición de crisis [23, 31], pero es verdad que estudios recientes lo ponen en duda [34].

El tipo de infección causante de la fiebre no es importante para predecir la recurrencia futura de una convulsión febril excepto en los casos de los virus HHV-6 e Influenza A [2].

Es importante tener en cuenta (y así transmitirlo a los padres) que los antitérmicos no han demostrado ser eficaces en la prevención de las recurrencias de las crisis febriles

y que no es necesario tratar agresivamente la fiebre con antitérmicos pues no evitaremos las crisis febril [2, 3, 35]. Debemos insistir a los padres de nuestros pacientes en que el control de la temperatura debe ser el mismo que para cualquier otro niño.

Los niños que han presentado una crisis febril simple tienen un riesgo de alrededor del 2% de desarrollar epilepsia (frente al 1% de la población general), mientras que los pacientes con crisis febriles complejas y alteraciones del neurodesarrollo o historia familiar de epilepsia pueden desarrollarla en el 5-10% de los casos [3, 30].

Parece que los factores asociados a desarrollo posterior de epilepsia son: duración mayor de 15 minutos, múltiples crisis en 24 horas, crisis focales, antecedentes familiares de epilepsia, alteraciones patológicas en período neonatal [3]. No se ha demostrado que las crisis febriles simples causen daño estructural, alteraciones cognitivas o neuropsicológicas [7].

## 1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento en la fase aguda de las convulsiones febriles tiene el objetivo de controlar la crisis.

La prioridad inicial es mantener la vía aérea permeable y asegurar que mantenga una buena función cardiorrespiratoria y hemodinámica [3]. Una vez esté asegurada la estabilidad hemodinámica del paciente y si la crisis dura más de 2-3 minutos está indicada la administración de benzodiazepinas pudiéndose administrar diazepam intravenoso o rectal, lorazepam intravenoso o rectal, midazolam intravenoso, nasal o yugal [3]. Una vez controlada la crisis debe realizarse el tratamiento de la fiebre con los antitérmicos habituales. Pasada la fase aguda no hay evidencia de que el uso crónico de antiepilépticos se asocie a un menor riesgo de convulsiones afebriles o de epilepsia posterior [2, 35]. Teniendo en cuenta esto y los efectos secundarios de los antiepilépticos no se aconseja su uso para prevenir las convulsiones febriles [2,3].

## **JUSTIFICACIÓN**

Aun teniendo en cuenta que la mayoría de crisis febriles tienen una duración de pocos minutos, provocan una situación de pánico en los padres que ellos mismos han definido en ocasiones como sentimiento de amenaza de la vida. Tras el episodio agudo los padres se preguntan sobre la posibilidad de recurrencias, sobre el riesgo de epilepsia y daños neurológicos. También se preguntan sobre cuál es la mejor forma de actuar ante nuevas crisis. Revisando la literatura no existen estudios españoles en los últimos 10 años que analicen los factores asociados a recurrencia. Por este motivo nos hemos decidido a investigar dichos factores en una muestra de nuestra población infantil teniendo en cuenta que algunos de ellos siguen en discusión en el momento actual en estudios internacionales como por ejemplo los antecedentes patológicos en período neonatal o la alteración neurológica en la exploración clínica.

## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS**

**2.1 Objetivo principal:** analizar entre diversas variables (algunas descritas previamente y otras no) cuáles se asocian de una manera estadísticamente significativa a riesgo de recurrencia ante episodios de crisis convulsivas febriles.

#### **2.2 Objetivos secundarios:**

- Descripción de características (y manejo) de los pacientes que hayan sufrido crisis convulsivas febriles en el periodo y centro de estudio.
- Determinar si se encuentran alteraciones electrocardiográficas durante el pico febril en pacientes con crisis convulsivas febriles que podrían orientar hacia la existencia de una canalopatía causal.

### **HIPÓTESIS**

Planteamos la hipótesis de que los factores asociados a recurrencia en las crisis febriles en nuestro medio serán similares a los descritos en la literatura internacional. Creemos que se asociarán a aumento de recurrencias la edad precoz en primera crisis, los antecedentes familiares de crisis convulsivas febriles, la duración prolongada, las recidivas en el primer brote, las recurrencias previas, la temperatura baja, el inicio tardío de la fiebre, los antecedentes familiares de epilepsia y las crisis convulsivas complejas. Sospechamos también que se asociarán a aumento de recurrencias la asistencia a guardería, los antecedentes patológicos en período neonatal y la alteración neurológica en la exploración clínica.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño del estudio**

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional realizado a partir de la revisión de episodios de niños que sufrieron crisis convulsivas febriles atendidas en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet junto con la revisión exhaustiva de características epidemiológicas y clínicas de los mismos a partir de su historia clínica electrónica (HCE) entre enero y diciembre del año 2019.

#### **3.2 Criterios de inclusión**

Pacientes pediátricos que presentaron crisis convulsivas febriles atendidas en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) desde enero de 2019 a diciembre de 2019, ambos incluidos y que no cumplieran los criterios de exclusión. Al revisar la historia pasado el tiempo de estudio, también se revisó si los pacientes presentaron otras crisis convulsivas febriles por las que no acudieron a nuestro centro pero sí al Centro de Salud.

#### **3.3 Criterios de exclusión**

Niños que a pesar de haber sufrido crisis convulsivas febriles en el centro y periodo de estudio presentaban:

- Antecedentes personales de patología neurológica previa (con excepción de retraso psicomotor)
- Antecedentes personales de existencia de anomalías anatómicas en el sistema nervioso central
- Antecedentes personales de crisis convulsivas afebriles
- Existencia de meningitis o encefalitis intercurrente al episodio de crisis convulsiva febril

#### **3.4 Tamaño muestral**

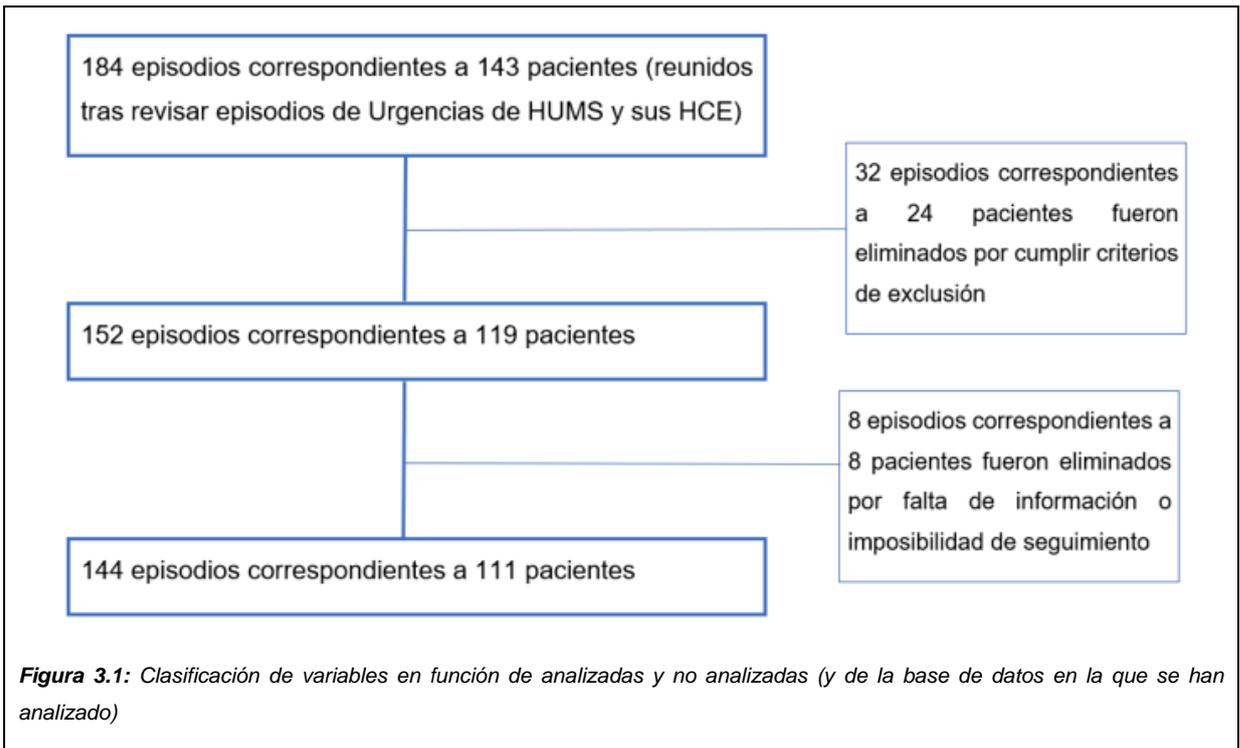
Al tratarse de un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional se incluyeron todos los pacientes que sufrieron crisis convulsivas febriles atendidas en el servicio de Urgencias Pediátricas del HUMS durante el periodo de tiempo del estudio que cumplieran los criterios de inclusión y no los criterios de exclusión.

Se elaboró una base de datos incluyendo un total de 184 episodios de un total de 143 pacientes. También se revisó su HCE del Centro de Salud con el objetivo de ver si habían presentado alguna otra convulsión febril sin acudir a Urgencias (ya sea porque acudieron al Centro de Salud o porque no acudieron a ningún centro pero posteriormente lo notificaron en el centro de salud).

Se eliminaron 40 episodios (correspondientes a 32 pacientes) por las siguientes razones:

- Presentar antecedentes personales de patología neurológica previa:
  - o Síndromes asociados a epilepsia: 11 episodios correspondientes a 8 pacientes
- Presentar antecedentes personales de crisis afebriles: 11 episodios correspondientes a 7 pacientes
- No tratarse de convulsiones febriles por:
  - o Tratar de convulsiones en contexto de gastroenteritis aguda sin fiebre: 3 episodios correspondientes a 2 pacientes
  - o Mala codificación diagnóstica: 6 episodios de 6 pacientes.
- Existencia de encefalitis aguda intercurrente al episodio de crisis convulsiva febril: 1 episodio de 1 paciente
- Otras razones:
  - o Falta de mucha información: 5 episodios de 5 pacientes
  - o Tratar de pacientes pertenecientes a otras comunidades autónomas no pudiendo saber si presentan nuevos episodios: 3 episodios de 3 pacientes

Por lo tanto, quedó una muestra de 144 episodios correspondientes a 111 pacientes (figura 3.11).



### 3.5 Recogida de datos

Se diseñó una base de datos en Excel para su procesamiento posterior con el paquete estadístico SPSS 15.0 y JMP14Pro, del SAS Institute.

Se registró en la base de datos Excel a los niños que sufrieron crisis convulsivas febriles atendidas en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet en el intervalo de tiempo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2019, siendo eliminados aquellos que cumplan los criterios de exclusión.

Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva a partir del registro de pacientes en el programa “PCH” de Urgencias de dicho centro atendidos en este periodo y dados de alta con los siguientes diagnósticos:

- “CONVULSIÓN FEBRIL” con código de diagnóstico 780.31
- “CONVULSIÓN FEBRILES (SIMPLES)” con código de diagnóstico 432.51
- “CONVULSIÓN FEBRILES COMPLEJAS” con código de diagnóstico 432.51

- “CONVULSIONES” o “CONVULSIÓN” o “CRISIS CONVULSIVA” con código de diagnóstico 780.3 si asocia otro diagnóstico como “FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDA” con código de diagnóstico 780.6 u otros procesos infecciosos como “NEUMONÍA” con código 486 (si después se comprueba que cursaban con fiebre).

Durante el estudio se recogieron las siguientes variables:

Factores demográficos y antecedentes:

- Sexo
- Edad (obtenida a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de atención en Urgencias)
- Mes y época del año
- Asistencia a guardería
- Antecedentes personales de retraso psicomotor
- Antecedentes personales de crisis convulsivas febriles
- Antecedentes personales de cardiopatía
- Antecedentes familiares de primer (padres), segundo (abuelos y hermano), tercer (tíos, bisabuelos) y cuarto (tatarabuelos, primos, tíos-abuelos) grado de crisis convulsivas febriles, afebriles y de epilepsia.
- Antecedentes familiares de cardiopatías
- Antecedentes perinatales: edad gestacional, test de Apgar a los 5 minutos de vida (anexo 1), antecedentes de ingreso en Neonatología y tiempo de ingreso.

Proceso concomitante:

- Temperatura máxima en el cuadro febril
- Temperatura durante la crisis (si registrado)
- Momento de inicio de la fiebre (antes, durante o tras el episodio)
- Causas del proceso febril: desconocida, infección respiratoria de vías altas incluyendo el resfriado común y la laringitis, infección respiratoria de vías bajas incluyendo neumonías y bronquitis, faringitis aguda, otitis media aguda, causa gastrointestinal (incluyendo diarreas y vómitos no asociadas a otra clínica), exantemas y sinovitis transitoria de cadera.

- Aislamiento o no de microorganismo (y especificación del mismo)
- Antecedente de vacunación en los 15 días previos a la crisis convulsiva febril (y especificación de la misma)

#### Características de la crisis:

- Tipo de crisis por localización [36]:
  - Parcial (o focal): comienzan en un área hemisférica específica y se clasifican en simple (cuando no se asocian a alteración de la consciencia) y complejas (cuando sí lo hacen).
  - Primariamente generalizadas: comienzan en los dos hemisferios simultáneamente.
- Tipo de crisis por características motoras [36]:
  - Tónico-clónicas o gran mal: alternancia de fase tónica (con pérdida rápida de consciencia por contracción súbita de músculos esqueléticos) de breve duración seguida de fase clónica (contracción y relajación rápida muscular causando la convulsión).
  - Ausencia: lapsos de conciencia de menos de 10 segundos de duración que frecuentemente asocian movimientos simples como parpadeo o muecas faciales y cuyo comienzo y fin son súbitos.
  - Mioclónicas: sacudidas musculares bilaterales y simétricas, súbitas y breves.
  - Tónicas: breves contracciones musculares más prolongadas que en las crisis mioclónicas, simétricas y bilaterales que frecuentemente causan la caída del paciente al suelo.
  - Atónicas (o astáticas) consisten en una pérdida de tono bilateral súbito que con frecuencia causan caídas.
- Tiempo de duración de la crisis
- Recidiva de la crisis en primeras 24-48 horas
- Hallazgos neurológicos a su llegada a Urgencias
- Tipo de crisis por crisis febril simple (o típica) o compleja (o atípica)
- Necesidad de uso de fármacos para parar la crisis (incluyendo la dosis, la vía y el número de veces que se administra).

- Necesidad de realización de pruebas complementarias (TAC, EEG y electrocardiograma): motivo de la realización de las mismas y resultado. En el caso de ECG se registró el resultado para detectar alteraciones reseñables en los pacientes del estudio.

- Destino tras periodo de observación: domicilio o ingreso (en planta de lactantes, escolares, infecciosos o UCI-pediátrica).

Recurrencia de crisis en otros procesos febriles en el periodo de estudio

### **3.6 Análisis estadístico**

Se llevó a cabo inicialmente un estudio descriptivo para determinar las características de los pacientes (y el manejo de los mismos) determinándose frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión. De acuerdo con la estadística experimental, se comprobaron los supuestos de normalidad mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables que cumplían la distribución normal se estudió la media aritmética y desviación estándar. Para los supuestos que no cumplían dicha distribución, la mediana y el rango intercuartílico [37].

Posteriormente se realizó un estudio analítico para determinar diferencias entre los pacientes que sufrieron una y varias crisis (y por lo tanto recurrieron) en el periodo de estudio. Para ello se utilizaron distintos test estadísticos dependiendo del tipo de variables analizadas.

Dentro del análisis estadístico en una primera etapa se determinó aquellas variables que presentaron una relación significativa con recurrencia de crisis. La intención inicial era realizar en la segunda etapa un análisis multivariante para cada uno de los resultados referidos mediante un modelo de regresión logística; sin embargo las asociaciones entre las distintas variables con la variable fueron muy débiles por lo que el análisis con los métodos de regresión tradicionales eran completamente inútiles [38]. Por esta razón se realizó una segunda fase de análisis con redes neuronales; como ampliaré posteriormente en resultados y en el anexo 2.

### **3.7. Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación fue presentado y aprobado (el 29/04/2020) por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón.

Los aspectos éticos más importantes a destacar en este proyecto son:

1. No ha existido riesgo para los pacientes ya que no se ha realizado intervención alguna sobre los mismos ni se ha contactado con ellos.

2. Aseguramos el anonimato de los pacientes que han sido identificados por un código numérico cuya relación con cada paciente, sólo ha sido conocida por el investigador principal. Ninguna persona ajena al equipo investigador ha revisado ni ha tenido acceso a los datos recogidos.

3. No han existido implicaciones asistenciales. La realización del estudio no ha interferido con las tareas asistenciales del centro, no ha aumentado la lista de espera ni ha supuesto una distribución de los recursos que pueda afectar al principio de justicia.

4. Se han seleccionado por igual a todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión.

5. Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés con la realización de este estudio.

6. No ha existido compensación económica de los participantes y el proyecto no ha estado financiado.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

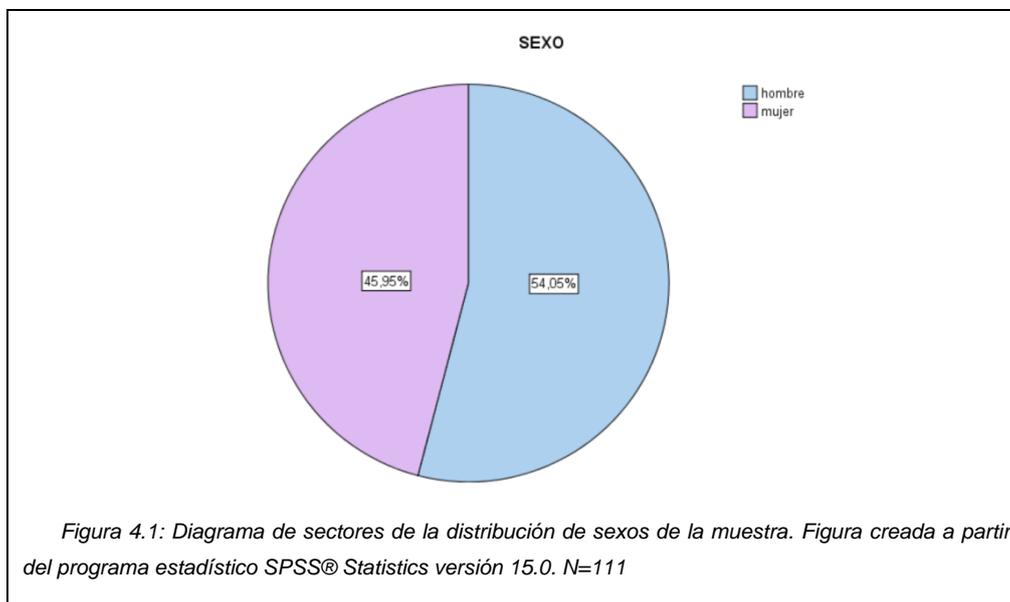
La muestra de este estudio está constituida por 111 pacientes que presentaron 144 episodios de convulsiones febriles entre enero y diciembre de 2019, ambos inclusive. Se trata de un estudio con dos bases de datos (una con los pacientes y otra con los episodios de éstos). En función del interés de cada variable se ha analizado en una u otra base de datos; por ejemplo, el sexo de los pacientes debe analizarse del total de los pacientes mientras que la causa del proceso febril o las características de cada crisis pueden variar en cada episodio (y por eso en un primer análisis descriptivo deben valorarse en el total de episodios). Por otro lado, las variables que constaban en menos del 50% de los episodios no han sido estudiadas finalmente. En la siguiente tabla se resume dónde se han analizado las variables y cuáles no se han podido analizar finalmente (tabla 4.1):

Variables analizadas	Episodios	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variables demográficas y antecedentes: edad, mes del año, estación del año</li> <li>- Variables relacionadas con el proceso febril: temperatura máxima en el cuadro febril, momento de inicio de la fiebre, causas del proceso febril, aislamiento de microorganismo y antecedentes de vacunación reciente</li> <li>- Variables relacionadas con la crisis: características (localización, movimiento, duración, recurrencia, existencia o no de focalidad neurológica, clasificación de la misma), uso de medicación de rescate, realización de pruebas complementarias y resultado de las mismas (TAC, EEG, ECG) y destino de los pacientes (y días de ingreso en caso de permanecer en el hospital).</li> </ul>
	Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variables demográficas y antecedentes: sexo, asistencia a guardería (en los &lt;3 años), existencia de retraso psicomotor, antecedentes personales y familiares de crisis febriles, antecedentes personales y familiares de cardiopatía, antecedentes personales de ingreso en neonatal (y duración del mismo), Apgar a los 5 minutos de vida y repetición de crisis.</li> </ul>
Variables no analizadas		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por constar en menos del 50% de los casos: raza, temperatura durante la crisis febril, antecedentes familiares de cardiopatía.</li> <li>- Por depender del proceso infeccioso y no de la crisis: tratamiento al alta</li> </ul>

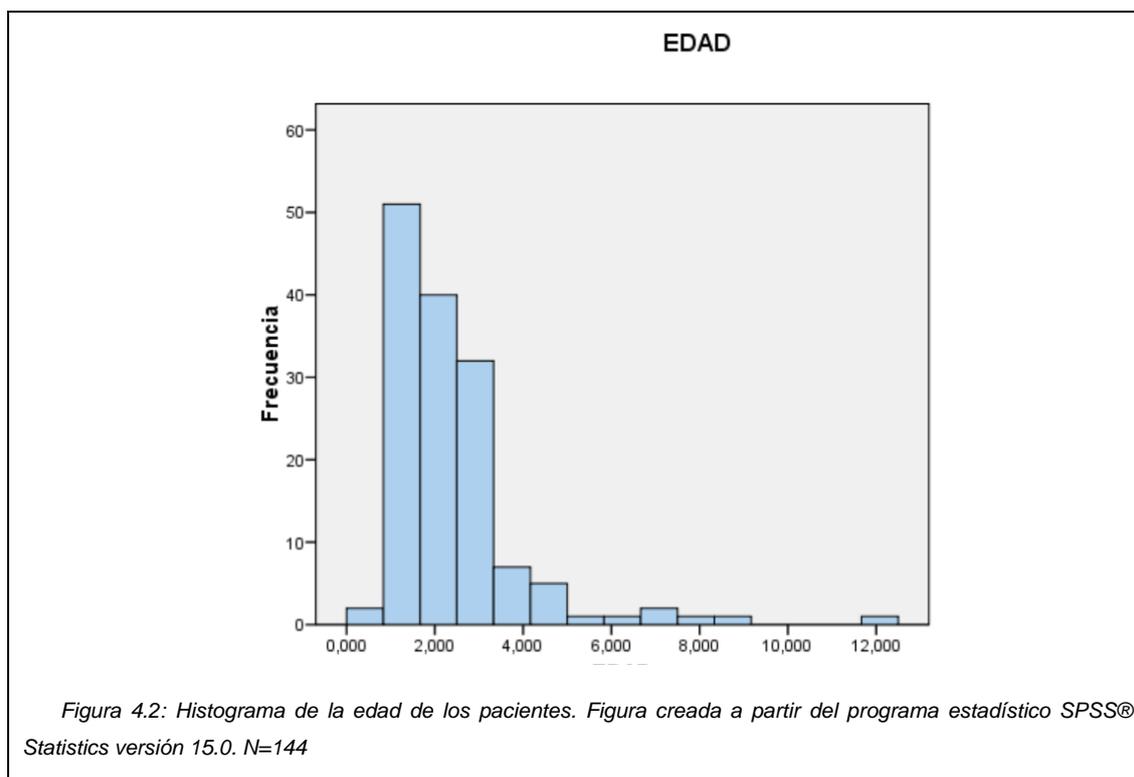
Tabla 4.1: Clasificación de variables en función de analizadas y no analizadas (y de la base de datos en la que se han analizado).

#### 4.1.1 Variables demográficas y antecedentes

La muestra estaba formada por 60 niños (54,05%) y 51 niñas (45,95%) (figura 4.1).



La mediana de edad de los 144 episodios fue de 1,90 años (RI 1,767). La edad mínima fue de 0,547 años y la máxima de 12,185 años. En el momento del episodio ningún paciente presentaba < 6 meses; presentando un 7,6% (11) de los mismos una edad comprendida entre los 6 y los 12 meses y un 92,4% (133) más de 12 meses. La edad máxima fue de 12,19 años y la mínima de 0,55 (figura 4.2).



La distribución a lo largo del año fue claramente asimétrica concentrándose el 42,8% de los casos en invierno; el 17,2% de los casos en otoño; el 23,4% de los casos en primavera y tan solo el 15,9% de los casos en verano. La distribución de la muestra según los meses puede observarse en la siguiente tabla (tabla 4.2).

Mes del año	Porcentaje	Mes del año	Porcentaje
Enero	12,4 %	Julio	6,2 %
Febrero	17,2 %	Agosto	4,1 %
Marzo	10,3 %	Septiembre	4,1 %
Abril	6,9 %	Octubre	4,8 %
Mayo	9 %	Noviembre	8,3 %
Junio	7,6 %	Diciembre	8,3 %

*Tabla 4.2: Distribución de la muestra según los meses en los que se produjeron las crisis. N=144*

Los pacientes con edad de acudir a guardería a los que se les realizó esta pregunta en la anamnesis cuando fueron a Urgencias (total 38): un 65,8% (25) sí acudía y un 34,2% (13) no acudía.

Un 91,2% de los pacientes (102) no presentaba antecedentes de retraso psicomotor; presentando antecedentes un 7,2% (8). En un paciente no estaba recogida esta variable.

Un 69,4% de los pacientes (77) no presentaban antecedentes personales de crisis febriles y un 26,1% de los pacientes (29) sí presentaban antecedentes. En 5 pacientes no se recogió esta variable. De los 29 pacientes que tenían antecedentes de crisis: nueve tenían antecedentes de una crisis, nueve más tenían antecedentes de dos crisis y otros nueve tenían antecedentes de tres o más crisis; en dos pacientes no estaban registradas cuantas crisis previas habían realizado.

En cuanto a los antecedentes familiares se resumen en la siguiente tabla (tabla 4.3):

	Antecedentes familiares (% del total y valor absoluto)	Sin antecedentes familiares (% del total y valor absoluto)	No constaba en los pacientes esta variable (% del total y valor absoluto)
Crisis febriles en familiares de primer grado	17,1% (19) pacientes	53,2% (59) de los pacientes	29,7% (33) de los pacientes no se les preguntó
Crisis febriles en familiares de segundo grado	13,5% (15) de los pacientes	56,8% (63) de los pacientes	29,7% (33) de los pacientes no se les preguntó
Crisis febriles en familiares de tercer o cuarto grado	9,9% (11) de los pacientes	60,4% (67) de los pacientes	29,7% (33) de los pacientes no se les preguntó
Epilepsia	4,5% (5) de los pacientes	63,1% (70) de los pacientes	32,4% (36) de los pacientes no se les preguntó

Tabla 4.3: Resumen de antecedentes familiares de la muestra. N=111

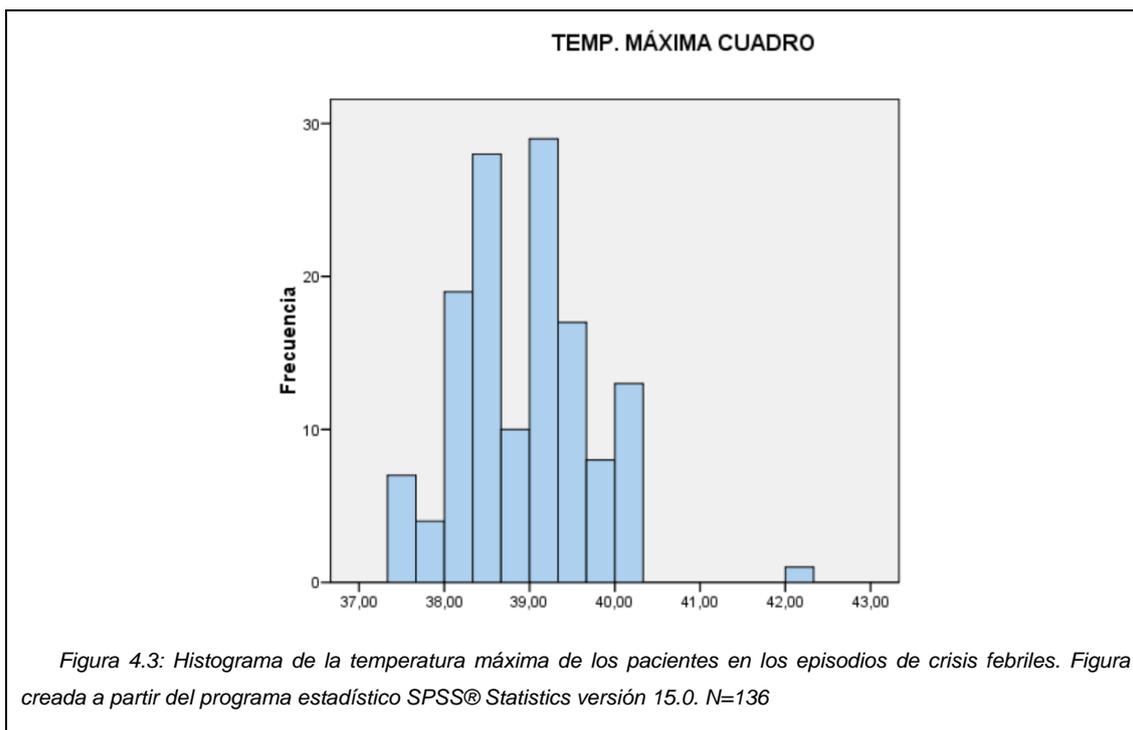
Un 84,7% (94) de los pacientes no presentaba antecedentes de cardiopatía; estando presentes en un 1,8% (2) de los pacientes: uno presentaba una válvula aórtica bicúspide normofuncionante y el otro un foramen oval permeable (ya dado de alta de Cardiología Pediátrica en el momento de la crisis). En 15 pacientes no se preguntó a propósito de esta variable.

En cuanto a los antecedentes perinatales del total de los pacientes un 9% (10) ingresó en neonatal y un 69,4% (77) no ingresó. En 24 pacientes no se preguntó ni se tuvo acceso a dicha variable. La media de ingreso fue de 46,62 días (DT 53,06) con un mínimo de 4 días y un máximo de 144. La mediana del test de Apgar a los 5 minutos de vida fue de 10 (RI 0). De los pacientes a los que se tuvo accesos a dicha variable ninguno tuvo un test de Apgar a los 5 minutos < 5; en un 4% (3) tenía un valor entre 5 y 7 y en un 95,9% (71) presentó un mayor de 7. La mediana del peso de recién nacido de los pacientes fue de 3200gr (RI 741gr) con un mínimo de 460gr y un máximo de 4330gr. Por último, la mediana de la edad gestacional al nacimiento de los pacientes fue de 39,28semanas de edad gestacional (RI 2,07) con mucha diferencia entre la mínima (23 semanas) y la máxima (42 semanas). Clasificando los pacientes, según su edad gestacional tenemos que un 16,2% (18) fueron pretérmino, un 50,5% (56) fueron a

término y no hubo ninguno posttérmino; a 37 pacientes (un 33,33%) no se les preguntó esta variable.

#### 4.1.2 Variables relacionadas con el proceso febril

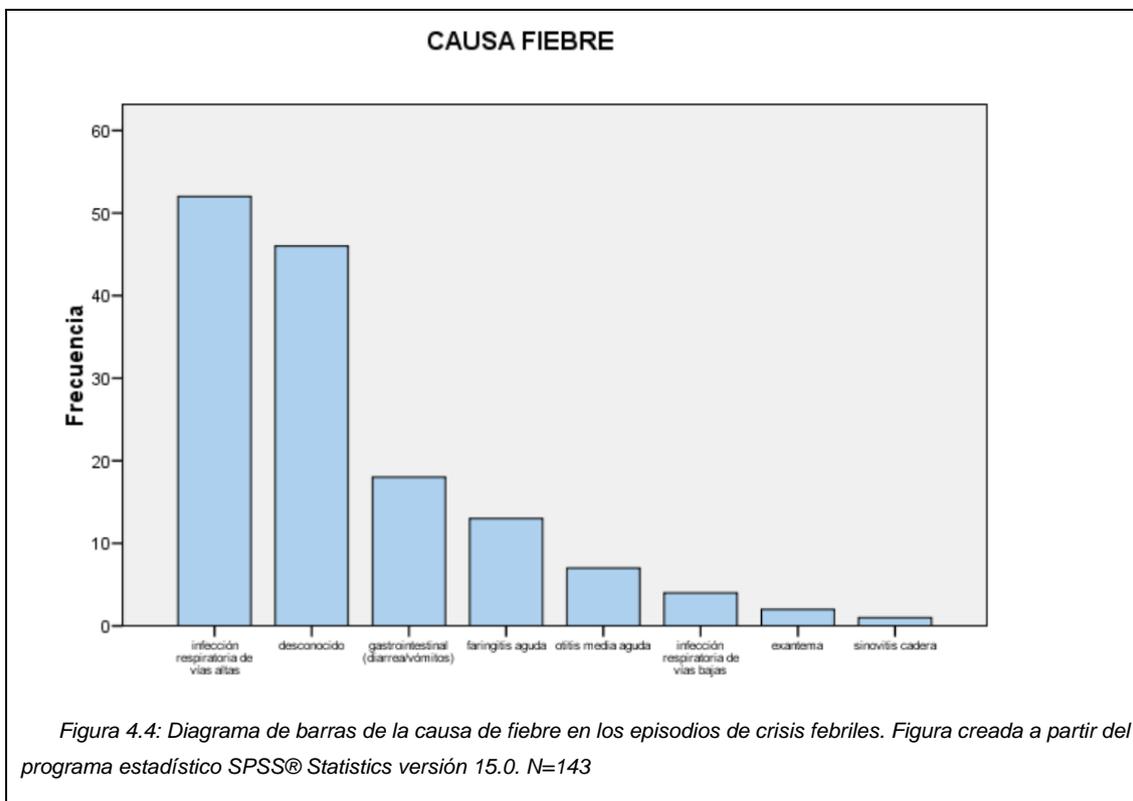
La media de la temperatura máxima del cuadro febril fue 39,06°C (DT 0,72°C). El valor máximo de temperatura fue de 42°C y el mínimo de 37,4°C (figura 4.3). En 8 episodios no estaba recogida esta variable.



El momento de inicio de la fiebre fue antes de la crisis en el 73,8% de los casos (107 episodios); durante la crisis, siendo objetivada de forma precoz tras ésta, en el 10,3% de los pacientes (15 episodios) y tras la misma en el 13,8% de los pacientes (20 episodios). En dos pacientes no estaba registrada esta variable. En los casos en los que la fiebre fue previa al inicio de la crisis (73,8% del total) la mediana de inicio fue 21 horas antes (RI 16) no habiéndose registrado en 18 casos.

La causa más frecuente de fiebre en los episodios fue la infección respiratoria de vías altas incluyendo el resfriado común y la laringitis (52 episodios suponiendo un 35,9% de los casos), seguida de la causa desconocida (46 episodios suponiendo un 31,7% de los casos); gastrointestinal incluyendo diarreas y vómitos no asociadas a otra clínica (18 episodios suponiendo un 12,4% de los casos); faringitis aguda (13 episodios suponiendo un 9% de los casos); otitis media aguda (7 episodios suponiendo un 4,8% de los casos);

infección respiratoria de vías bajas incluyendo neumonías y bronquitis (4 episodios suponiendo un 2,8% de los casos) y finalizando con otras causas menos frecuentes como exantemas (2 episodios suponiendo un 1,4% de los casos) y sinovitis transitoria de cadera (1 episodio suponiendo un 0,7% de los casos) (figura 4.4). En 1 episodio no estaba recogida la causa.



En 123 episodios (84,8%) no se aisló microorganismo asociado a la crisis febril y en 20 casos (13,8%) sí. En un paciente no se recogió esta variable. En los 20 casos que se aislaron microorganismo fueron:

- En el aspirado nasofaríngeo se obtuvieron diez PCR positivas a gripe A, un Virus Respiratorio Sincitial y un enterovirus
- En coprocultivos se aisló un Campylobacter coli, un Campylobacter jejuni, dos casos de Salmonella y una Shigella sonnei. También se detectó rotavirus en las deposiciones de dos pacientes.
- En serologías se detectó una IgM de Mycoplasma en un paciente.

En 127 episodios (87,6%) no se había realizado vacunación en los 15 días previos a la crisis y en 8 casos sí (5,5%). En nueve pacientes no se recogió esta variable. En los 8 casos que se vacunaron previamente y de forma cercana a la crisis fueron:

- Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) y antimeningocócica del grupo C en cuatro pacientes: 7 días antes de la crisis en 3 casos y 8 días antes en otro más.
- Hexavalente (Difteria, tétano, tos ferina, polio intramuscular, hepatitis B y Haemophilus influenzae tipo B) en dos pacientes: 3 días y 4 días antes de la crisis respectivamente.
- Varicela en un paciente administrada 4 días antes de la crisis.
- Antimeningocócica del grupo B en un paciente administrada 2 días antes.

#### **4.1.3 Variables relacionadas con la crisis**

El 97,2% de las crisis (141) fueron primariamente generalizadas; siendo el 2,1% (3) parciales complejas; no hubo crisis parciales simples (figura 4.5).

En cuanto a las características motoras de las crisis: el 49,7% (72) fueron características tónico-clónicas; el 31,7% (46) fueron tónicas, el 11,7% (17) fueron atónicas, el 4,8% (7) fueron de ausencia y el 0,7% (1) fueron mioclónicas (figura 4.6). En un paciente no estaba recogida esta variable.

La mediana de duración de la crisis fue de 4 minutos (RI 23,4); con una duración mínima de unos 0,3 minutos y una duración máxima de 75 minutos. El 87,6% de las crisis (127) duraron menos de 15 minutos, el 6,9% de las crisis (10) duraron entre 15 y 30 minutos (ambos inclusive), el 0,7% (1) de las crisis duraron entre 30 y 60 minutos (sin incluir ninguno de los dos) y el 0,7% (1) duró más de 60 minutos. En 5 episodios faltaba esta variable (figura 4.7).

El 82,8% de las crisis (120) no recurrieron; recurriendo en el 15,2% (22) de los episodios. En 2 pacientes faltaba esta variable. (figura 4.8). El 93,1% de las crisis (135) no presentaron focalidad neurológica y el 3,4% (5) de los episodios sí (figura 4.9). En 4 pacientes faltaba esta variable.

El 73,8% de las crisis (107) cumplían criterios de simples; mientras el 25,5% (37) fueron complejas (figura 4.10).

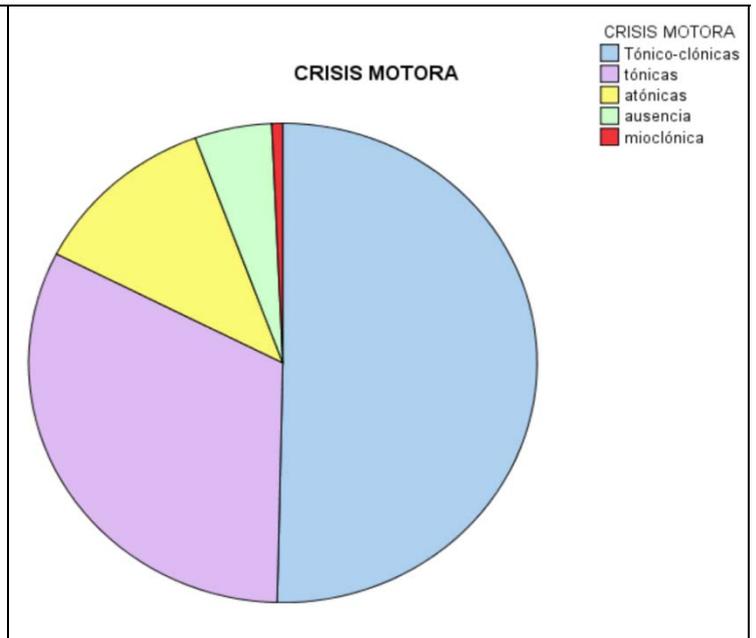
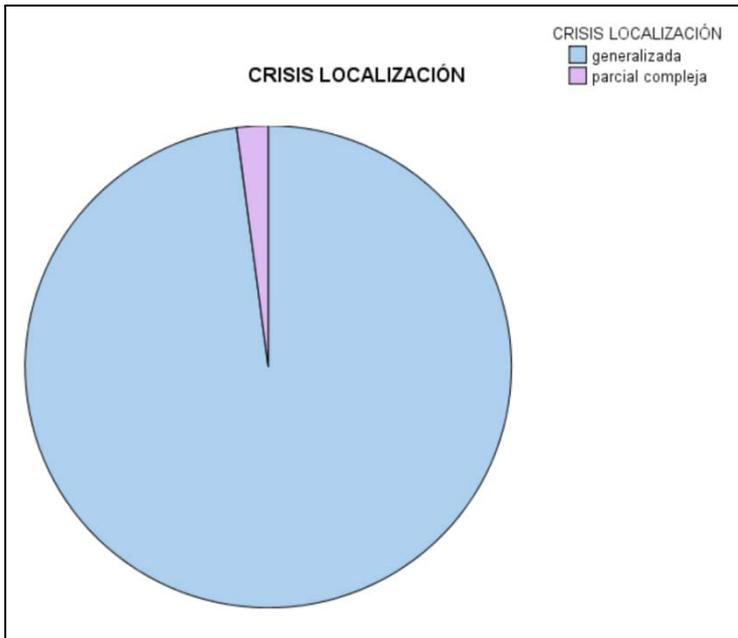


Figura 4.5: Diagrama de barras de clasificación de las crisis febriles por localización. Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0. N=144

Figura 4.6: Diagrama de barras de clasificación de las crisis febriles por comportamiento motor. Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0. N=143

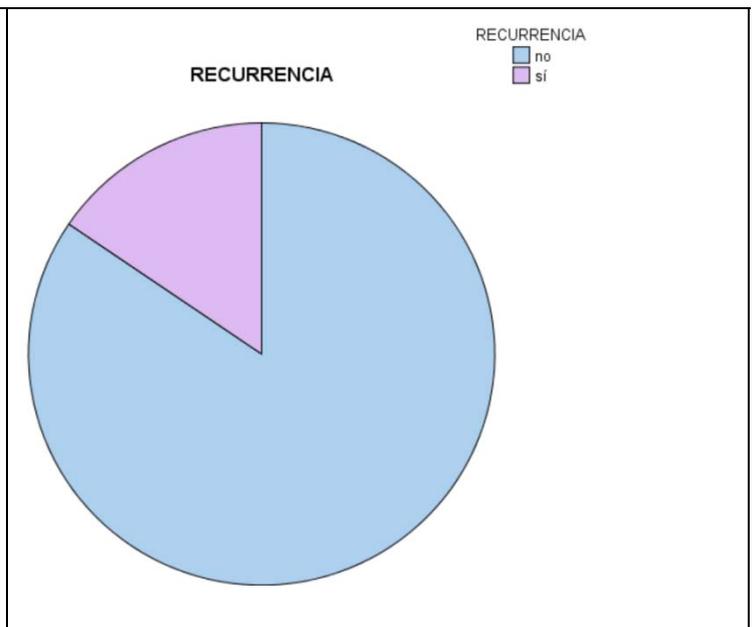
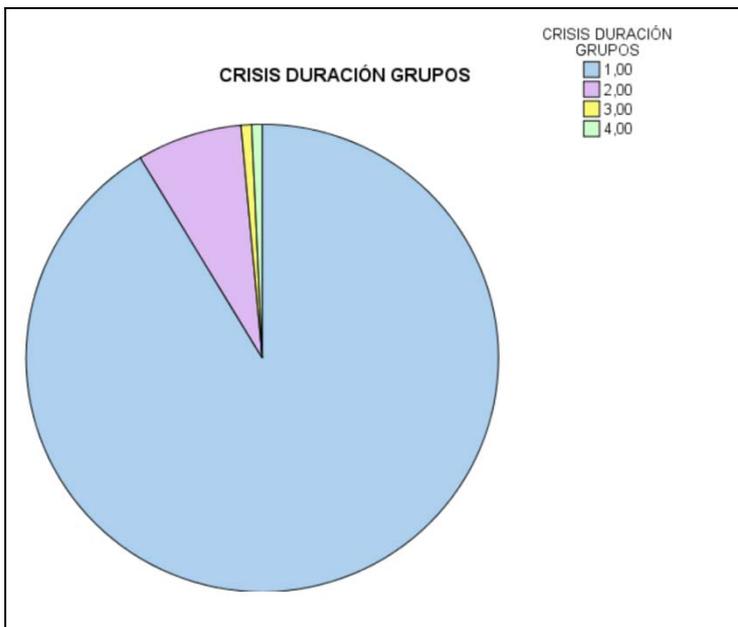
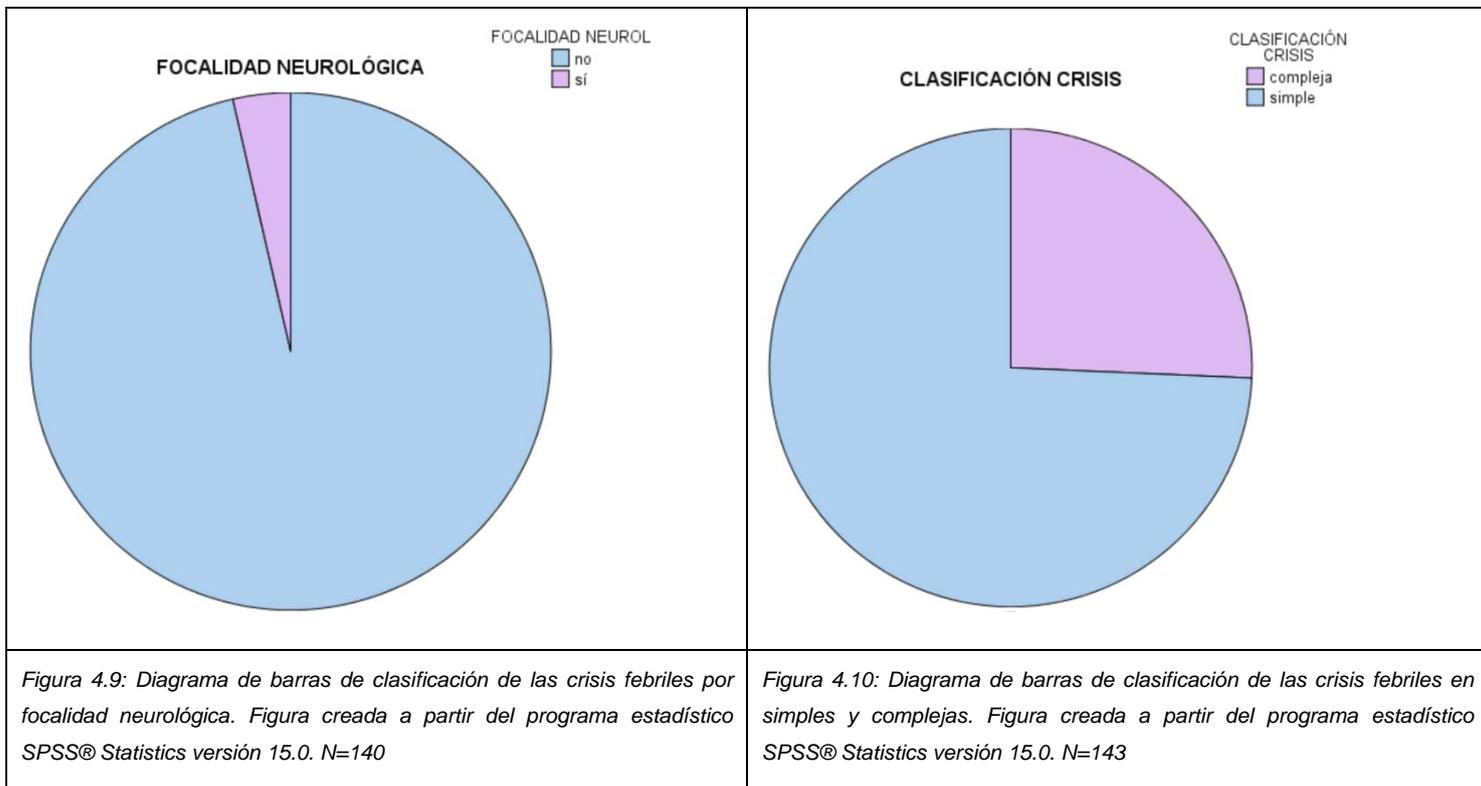


Figura 4.7: Diagrama de barras de clasificación de las crisis febriles por duración. Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0. N=139. 1<15minutos; 2: entre 15 y 30 minutos; 3: más de 30 minutos; 4: más de 1 hora

Figura 4.8: Diagrama de barras de clasificación de las crisis febriles por comportamiento motor. Figura creada a partir del programa estadístico SPSS® Statistics versión 15.0. N=143



El 66,2% de las crisis (96) no requirieron fármacos para autolimitarse siendo necesarios en el 32,4% de los casos (47). En un episodio faltaba esta variable. Entre los pacientes que tomaron fármacos se usaron como primer fármaco:

- Diazepam rectal en el 74,5% de los casos (35). De éstos en 5 ocasiones los pacientes requirieron más fármacos para el control de la crisis: dos pacientes requirieron una dosis de midazolam intranasal; otro una dosis de midazolam intravenoso; otro dos dosis de midazolam intranasal y una de levetiracetam y el último tratamiento intravenoso con midazolam, fenitoína y ácido valproico.

- Midazolam intranasal (a dosis de 0,2mg/kg) en el 19,1% de los casos (9). De éstos un paciente requirió administración de una dosis de midazolam intravenoso; otro requirió dos dosis de midazolam intranasal y una intravenosa y a un paciente se le administró perfusión continua de midazolam intravenoso tras varios bolos.

- Midazolam intravenoso (a dosis de 0,1mg/kg): en el 6,4% de los casos (3).

La TAC se realizó en el 7,6% de los pacientes (11) y no se realizó en el 92,4% de los pacientes (133). Las razones para realización de la misma fueron: en cuatro casos por recurrencia de las crisis; en uno recurrencia y edad no típica de las crisis febriles (mayor de 6 años); en cuatro casos clínica neurológica (en 2 paresias de Todd y en 2 llamativa somnolencia persistente postcrítica) y en dos duración prolongada. En todos los casos el resultado fue normal. El EEG se realizó en el 4,2% de los pacientes (6) y no se realizó en el 95,8% de los pacientes (138). El EEG se realizó en tres casos por recurrencia, en

un caso por recurrencia y edad no típica de las crisis febriles (mayor de 6 años), en un caso tras un estatus convulsivo y en otro en un paciente con retraso motor y varios antecedentes de crisis febriles. Los resultados del EEG fueron todos normales, excepto en el paciente con recurrencia y edad no típica de crisis que se objetivaron grafoelementos epileptiformes. El ECG se realizó en el 31,3% de los pacientes (45) y no se realizó en el 68,8% de los pacientes (99). En los últimos meses del año se objetivó un aumento en la realización de electrocardiogramas tras revisión bibliográfica en nuestro centro de la asociación entre crisis convulsivas febriles y canalopatías. En el total de ECG realizados se objetivaron tres casos de bloqueos incompletos de rama derecha y uno de taquicardia sinusal; ninguno de estos hallazgos se puede considerar patológico. El resumen de la petición de pruebas complementarias puede verse en la siguiente tabla (tabla 4.4):

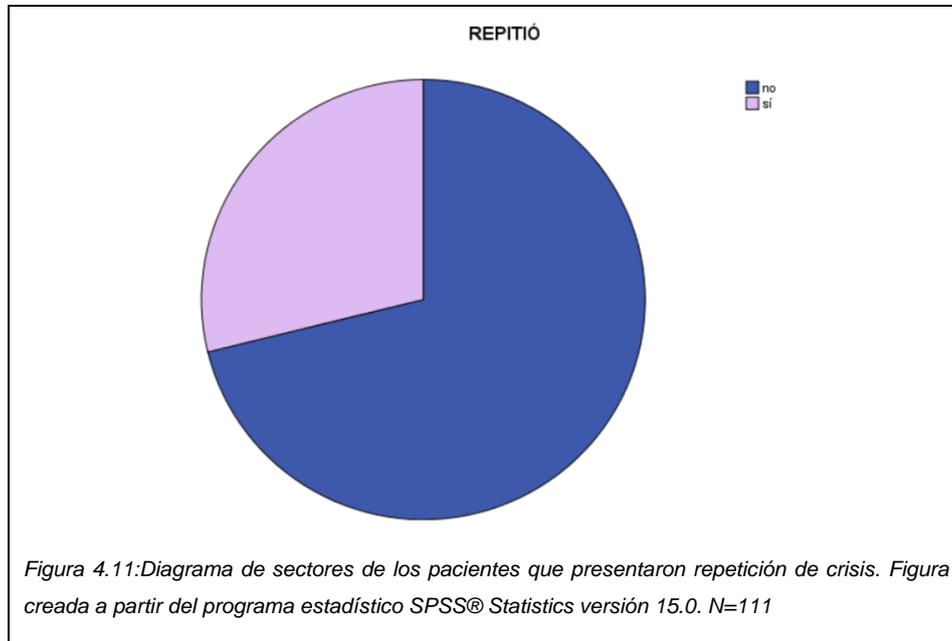
	TAC	EEG	ECG
Sí	11	6	45
No	133	138	99

*Tabla 4.4: Resumen de pruebas complementarias solicitadas en los episodios de crisis convulsivas febriles. N=144*

El destino de los pacientes fue en el 83,3% (120) de las crisis a unidad de observación siendo dados de alta a las 4-6 horas de la crisis; el 15,3% (22) de los pacientes ingresaron en planta y el 1,4% (2) de los pacientes ingresaron en UCI-pediátrica. Los pacientes permanecieron en el hospital una media de 3,45 días (DT 1,15) con un mínimo de 2 días y un máximo de 8.

#### 4.1.4 Variable principal: repetición de crisis

La variable más importante de todas las analizadas pues es la variable dependiente con la que se compararon el resto de variables en el estudio analítico es la repetición de crisis en el periodo de estudio. Un 71,2% de los pacientes (79) no presentó repetición de crisis febriles y un 28,8% (32) sí (figura 4.11).



De los 32 pacientes que repitieron 26 lo hicieron una vez con una media de tiempo de 126,4 días tras la primera crisis (DT 91,9 días); 5 lo hicieron dos veces con una media de 213,3 días después (DT 119,7 días) y un paciente presentó 3 crisis en el periodo de estudio (a los 13, 17 y 138 días de la primera crisis respectivamente).

## 4.2 ESTUDIO ANALÍTICO

El estudio analítico se realizó en la base de datos de los pacientes (N=111) con el objetivo de averiguar si había diferencias en alguna de las características entre los pacientes que presentaron repetición de crisis y los que no.

### 4.2.1 Estudio bivariante

No hubo diferencias entre ambos sexos en el número de pacientes que repitieron crisis ( $p=0,47$ ).

Se encontraron diferencias en la edad (como variable cuantitativa) en los pacientes que repitieron y los que no repitieron ( $p=0,04$ ) siendo menor a mayor tasa de repetición (tabla 4.5):

	¿Repitió?	N	Media de edad	Desviación estándar	Sig (U de Mann Whitney)
Edad	No	79	2,64	0,19	0,0391
	Sí	32	2	0,30	

Tabla 4.5. Análisis comparativo entre la edad de los pacientes entre los que repitieron y no repitieron crisis.

No se encontraron diferencias significativas en la edad como variable cualitativa clasificada en grupos ( $p=0,42$ ).

En cuanto a la época y mes del año no se vieron diferencias entre los pacientes que repetían y no (con una p respectiva de 0,37 y de 0,44). Tampoco se hallaron diferencias entre los pacientes que acudieron o no a guardería ( $p=0,71$ ) ni los que presentaban antecedentes de retraso psicomotor ( $p=0,79$ ).

Los antecedentes personales de crisis febriles tampoco se asociaron a variaciones en la repetición de los pacientes ( $p=0,34$ ). Los antecedentes familiares de crisis convulsivas febriles y epilepsia tampoco se asociaron a repetición de las crisis con las siguientes significaciones: antecedentes familiares de primer grado de crisis febriles ( $p=0,28$ ), antecedentes familiares de segundo grado de crisis febriles ( $p=0,46$ ), antecedentes familiares de tercer/cuarto grado de crisis febriles ( $p=0,74$ ) y antecedentes familiares de epilepsia ( $p=0,51$ ).

En cuanto a otros antecedentes, los antecedentes familiares de cardiopatía ( $p=0,48$ ) y los antecedentes personales de cardiopatía ( $p=0,33$ ) no se asociaron a repetición.

Tampoco se asociaron a repetición ninguno de los antecedentes perinatales de los pacientes: ingreso en servicio de Neonatología o UCI-Neonatal ( $p=0,45$ ), grupos de Apgar al nacimiento ( $p=0,17$ ), peso recién nacido ( $p=0,34$ ), edad gestacional ( $p=0,79$ ) ni la edad gestacional dividida en pretérmino y término ( $p=0,55$ ).

Las variables relacionadas en el proceso febril tampoco alteraron de forma significativa el porcentaje de repeticiones en nuestra muestra: máxima temperatura en el cuadro febril ( $p=0,50$ ), momento de inicio de la fiebre ( $p=0,68$ ), causa de la fiebre ( $p=0,57$ ), aislamiento de microorganismo ( $p=0,66$ ) ni vacunación reciente ( $p=0,59$ ).

Tampoco hubo diferencias en los casos de repetición en relación con las características de las crisis. Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la localización de las crisis, las crisis parciales complejas se asociaron a mayor grado de repetición que las generalizadas ( $p=0,14$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la repetición de las crisis en función de las características motoras de las mismas ( $p=0,39$ ). De forma no significativa y sorprendente (tratándose probablemente de un error tipo I) la duración de la crisis en los pacientes que repitieron fue menor que los que no repitieron ( $p=0,07$ ); dichas diferencias desaparecieron cuando se hizo la comparación por grupos de tiempo (menos de 15 minutos, entre 15 y 30 minutos, más de 30 minutos hasta 60 minutos y más de 60 minutos;  $p=0,8$ ). La recurrencia y la focalidad neurológica tras la crisis no se asoció a repetición de las mismas (con  $p$  respectivas de 0,90 y 0,55). Por último, tampoco hubo diferencias entre las crisis simples ni complejas ( $p=0,91$ ).

#### 4.2.2 Redes neuronales

Las redes neuronales se basan en modelos matemáticos complejos cuyo objetivo es determinar combinaciones de las variables de entrada que mejor se ajusten a la solución de un determinado problema. Son particularmente útiles cuando, como en nuestro caso, las asociaciones entre las distintas variables con la variable respuesta (para nosotros repetición de crisis febril o no) son muy débiles por lo que los métodos de regresión tradicionales son completamente inútiles.

Explicado de forma muy sencilla, consiste en subdividir la muestra en dos partes o subconjuntos. Uno, denominado **Training Set**, se emplea para estimar unas funciones o ecuaciones complejas. El resto de las observaciones (**Subconjunto de Validación** o **Validation Set**) se utiliza para validar las ecuaciones desarrolladas en el **Training set**,

es decir comprobar si a través de la fórmula obtenida en el análisis del **training set**, se acierta o no en la repetición de la crisis de una muestra independiente, el **Validation Set**. La proporción relativa de uno u otro subconjunto de datos es variable generalmente del orden 75-80% **Training**, 20-25% **Validation**.

El programa estadístico (en nuestro caso JMP® Version 14 Pro) genera un conjunto de ecuaciones complejas que nos permite determinar la probabilidad para cada observación de repetir o no la crisis febril directamente aplicable a nuevos individuos no contemplados en nuestra base de datos de los que se dispone las variables de entrada. Es por eso por lo que las redes neuronales son interesantes; para determinar la probabilidad de una respuesta (repetirá o no crisis febriles) cuando no puedes establecer una relación con métodos de regresión tradicionales.

A través de esta herramienta se generó una red neuronal relativamente sencilla a nuestros datos (figura 4.12; desarrollado y descrito en anexo 2). De esta Red se obtuvieron para cada observación los coeficientes de tres combinaciones lineales de las 26 variables, H1\_1, H1\_2 y H1\_3, que aparecen en la tabla 4.6 y cuyos valores se aplican a la fórmula que aparece a continuación (figura 4.13) y que nos da la probabilidad de que un individuo repita evento de crisis febril.

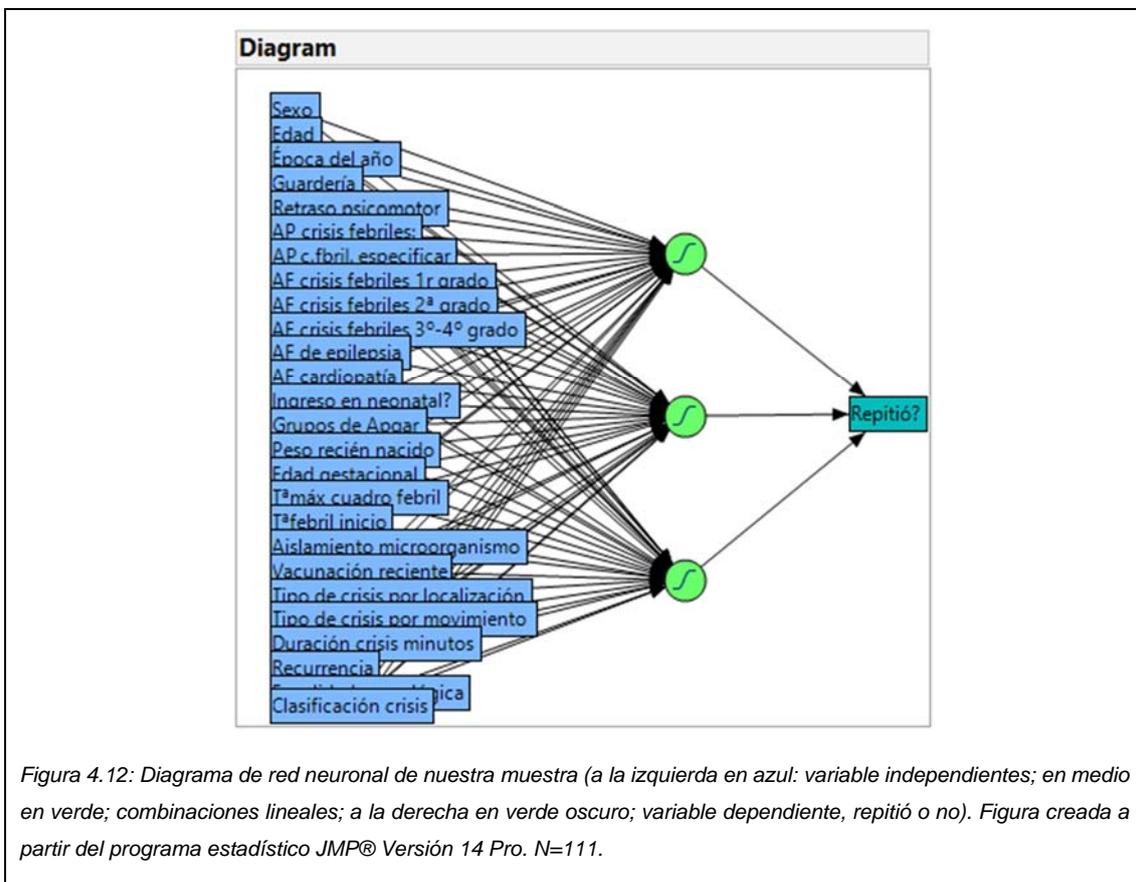


Figura 4.12: Diagrama de red neuronal de nuestra muestra (a la izquierda en azul: variable independientes; en medio en verde; combinaciones lineales; a la derecha en verde oscuro; variable dependiente, repitió o no). Figura creada a partir del programa estadístico JMP® Versión 14 Pro. N=111.

Parameter	H1.1	H1_2	H1_3	Parameter	H1.1	H1_2	H1_3
Sexo:H	-2.356	0.290	0.602	Grupos de Apgar: Missing	0.481	-0.659	1.125
Edad	0.596	-0.789	-0.355	Grupos de Apgar:>7	-1.040	1.476	1.728
Época del año:invierno	0.002	0.242	1.266	Peso recién nacido	-0.002	-0.002	0.001
Época del año:otoño	5.579	-2.730	-0.274	Peso recién nacido Is Missing	-2.661	0.036	-4.851
Época del año:primavera	-0.580	3.032	-1.200	Edad gestacional	-0.283	-0.334	0.468
Época del año:Primavera	-0.177	2.139	-0.589	Edad gestacional Is Missing	-2.829	2.776	-0.961
Guardería: Missing	0.987	-0.206	0.552	T#máx cuadro febril	1.116	-1.916	0.500
Guardería:no	-1.403	-0.080	2.081	T#máx cuadro febril Is Missing	1.509	5.445	-4.894
Retraso psicomotor: Missing	1.590	1.108	-1.693	T#febril inicio:antes	-1.007	-1.637	1.077
Retraso psicomotor:no	-2.233	1.369	0.086	T#febril inicio:después	-0.530	-0.667	1.223
AP crisis febriles: Missing	0.467	-1.292	-2.514	Aislamiento microorganismo:Campylobacter coli en coprocultivo	-0.763	0.680	0.156
AP crisis febriles:no	0.073	0.237	0.954	Aislamiento microorganismo:Enterovirus en ANF	5.566	-0.398	-1.582
AP c.fbril. especificar: Missing	1.963	-1.266	0.898	Aislamiento microorganismo:gripe A en ANF	5.623	3.467	-1.603
AP c.fbril. especificar:2	-5.448	2.465	-2.775	Aislamiento microorganismo:Mycoplasma en serología	-7.789	9.827	1.630
AP c.fbril. especificar:3	0.273	-5.151	4.242	Aislamiento microorganismo:no	0.785	1.742	-1.405
AP c.fbril. especificar:4	4.652	-5.762	0.614	Aislamiento microorganismo:rotavirus en heces	-1.323	-9.439	0.396
AP c.fbril. especificar:5	-4.999	0.249	-5.325	Aislamiento microorganismo:salmonella en coprocultivo	8.543	-1.453	-5.168
AP c.fbril. especificar:6	5.789	-0.045	-4.863	Vacunación reciente: Missing	0.054	-2.842	8.460
AP c.fbril. especificar:7	-4.025	-1.538	9.828	Vacunación reciente:no	1.164	-1.370	-0.610
AF crisis febriles 1r grado: Missing	0.433	-0.450	-0.072	Tipo de crisis por localización:generalizada	2.970	-2.455	3.404
AF crisis febriles 1r grado:no	0.005	-0.292	-2.363	Tipo de crisis por movimiento: Missing	0.052	0.622	-1.129
AF crisis febriles 2ª grado: Missing	-1.075	1.513	-2.021	Tipo de crisis por movimiento:atónicas	0.784	1.605	2.049
AF crisis febriles 2ª grado:no	-0.230	-0.383	0.012	Tipo de crisis por movimiento:ausencia	0.126	0.579	0.863
AF crisis febriles 3ª-4ª grado: Missing	1.586	-0.528	1.912	Tipo de crisis por movimiento:mioclónica	-1.553	0.866	0.589
AF crisis febriles 3ª-4ª grado:no	-0.677	0.404	-2.064	Tipo de crisis por movimiento:tónicas	1.638	-2.103	0.987
AF de epilepsia: Missing	3.037	1.831	-1.673	Duración crisis minutos	0.085	-0.043	-0.080
AF de epilepsia:no	0.219	3.379	-1.778	Duración crisis minutos Is Missing	1.815	-4.101	-4.574
AF cardiopatía: Missing	3.129	0.842	-0.848	Recurrencia: Missing	-0.359	-0.969	0.940
AF cardiopatía:no	-1.812	1.430	2.143	Recurrencia:no	-2.028	0.722	-0.877
AF cardiopatía: Missing	-0.542	0.077	-4.400	Focalidad neurológica: Missing	-3.909	2.453	-3.070
AF cardiopatía:si	1.776	2.408	-2.152	Focalidad neurológica:no	3.146	-0.327	0.972
Ingreso en neonatal?: Missing	-1.002	-1.982	-1.147	Clasificación crisis:compleja	0.307	0.368	-1.482
Ingreso en neonatal?:no	1.354	0.824	-1.495	Intercept	-32.931	91.862	-35.808

Tabla 4.6: Tabla de red neuronal de nuestra muestra. Tabla creada a partir del programa estadístico JMP® Versión 14 Pro. N=111.

$$\frac{\text{Exp} \left( -1.499988235 + -2.660174045 \cdot H1_{1,3} + 4.8299088669 \cdot H1_{2,3} + 3.910694936 \cdot H1_{3,3} \right)}{\left( 1 + \text{Exp} \left( -1.499988235 + -2.660174045 \cdot H1_{1,3} + 4.8299088669 \cdot H1_{2,3} + 3.910694936 \cdot H1_{3,3} \right) \right)}$$

Figura 4.13: Fórmula de red neuronal de nuestra muestra; indica en función del resultado de los coeficientes de las combinaciones lineales. Fórmula obtenida a partir del programa estadístico JMP® Versión 14 Pro. N=111.

Esta Red Neuronal sencilla funcionó extraordinariamente bien (tabla 4.7). Con el **Training set**, compuesto por 88 observaciones, el programa clasificó correctamente a 85 individuos (96.6%): 24 de 25 como “Si” repitió (96.0%) y 61 de los 63 restantes (96.8%) como que “No” repitió crisis febril.

Al aplicarla a los 23 individuos del **conjunto de validación**, la Red generada clasificó correctamente a los 23 individuos (100% de éxito). Predijo correctamente que 7 de los 23 repitieron y 16 de los 22 no repitieron la crisis convulsiva febril en el año 2019.

Measures		Value
Generalized RSquare		0.8980779
Entropy RSquare		0.823635
RMSE		0.1697782
Mean Abs Dev		0.0571635
Misclassification Rate		0.0340909
-LogLikelihood		9.26203
Sum Freq		88

Confusion Matrix		
Actual Repitió?	Predicted Count	
	sí	no
sí	24	1
no	2	61

Confusion Rates		
Actual Repitió?	Predicted Rate	
	sí	no
sí	0.960	0.040
no	0.032	0.968

Measures		Value
Generalized RSquare		0.9896461
Entropy RSquare		0.9798815
RMSE		0.0175738
Mean Abs Dev		0.012205
Misclassification Rate		0
-LogLikelihood		0.284346
Sum Freq		23

Confusion Matrix		
Actual Repitió?	Predicted Count	
	sí	no
sí	7	0
no	0	16

Confusion Rates		
Actual Repitió?	Predicted Rate	
	sí	no
sí	1.000	0.000
no	0.000	1.000

Tabla 4.7: Resultados de la clasificación en el Training ( $n=88$ ) y Validation set ( $n_v=23$ ) de la red neuronal generada a partir del programa estadístico JMP® Versión 14 Pro. aplicada a nuestros datos

A través de las fórmulas complejas obtenidas se pueden generar aplicaciones en la que se prediga la posibilidad de repetir o no en función de los valores de un individuo para el resto de variables. Así pues, permite predecir, de forma mucho menos intuitiva que una regresión logística, la posibilidad de que los pacientes repitan o no la crisis.

## **5. DISCUSIÓN**

En el periodo estudiado, se registraron un total de 144 episodios de convulsiones febriles en un total de 111 pacientes. El 54,05% de nuestros pacientes fueron varones y el 45,95% mujeres; registrándose más episodios en hombres igual que se describe en las publicaciones previas; aunque siendo la diferencia entre ambos sexos menor que el descrito previamente. Los episodios de crisis febriles se produjeron en la mayoría de los pacientes pasados los 12 meses de vida; de forma concordante con estudios anteriores [2,3].

En la línea de publicaciones previas, la distribución a lo largo del año fue claramente asimétrica concentrándose el máximo número de crisis convulsivas febriles en invierno (42,8%) y el mínimo en verano (15,8%). Sin embargo, esta variación estacional parece deberse a la mayor prevalencia de eventos febriles en invierno que en verano; habiendo desaparecido las diferencias en la bibliografía consultada tras ajustar el número de convulsiones por el número de eventos febriles [39].

Del total de los pacientes, un 26,1% presentaban antecedentes personales de convulsiones febriles, tratándose de la primera crisis en un 69,4% de los casos. En cuanto a los antecedentes familiares es importante hablar sobre la prevalencia de convulsiones febriles: un 17,1% de los pacientes presentaban antecedentes en familiares de primer grado, un 13,5% de segundo grado y un 9,9% de tercer o cuarto grado, habiéndose reflejado porcentajes parecidos en otros estudios [8]. Un 4,5% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de epilepsia, sin haber podido encontrar estudios previos que analizaran esta variable en concreto con la que comparar.

En cuanto al proceso febril, la media de temperatura máxima del cuadro fue de 39,1°C; habiéndose descrito en estudios previos la presencia de convulsiones con temperaturas parecidas [2]. La fiebre se inició en el 73,8% de los episodios antes de la crisis y la convulsión se produjo en más de la mitad de los casos en las primeras 24 horas del inicio del cuadro febril (mediana de 21 horas después) igual que se ha reportado en anteriores publicaciones [3]. La causa más frecuente de la fiebre fue la infección respiratoria de vías altas (35,9%) igual que en estudios previos [40]. No se aisló microorganismo en la mayoría de los episodios (84,8%). Un 5,5% de los pacientes presentaban antecedentes de vacunación en los 15 días previos a la crisis convulsiva.

En cuanto a las características de las crisis nuestra población presentaba características parecidas a las previamente descritas [3, 23]. La mayoría de las crisis fueron primariamente generalizadas (97,2%), de características tónico-clónicas (49,7%)

y de una duración menor a los 15 minutos (87,6%). Tan solo el 15,2% de las crisis recurrieron en el mismo proceso febril y el 3,4% de los pacientes presentaban una exploración neurológica patológica a su llegada a Urgencias. Por todo ello, y coincidiendo con investigaciones previas, un 73,8% de las crisis cumplieron criterios de convulsiones febriles simples; mientras que un 25,5% de las mismas cumplía uno más criterios de convulsiones complejas [3].

En nuestra población se describió una necesidad de uso de fármacos para el control de la crisis en un 66,2% de los casos. Por otro lado, se realizó TAC en el 7,6% y EEG en el 4,2% de los mismos. Como ya he explicado previamente, ciertas canalopatías (como ciertas taquicardias en pacientes afectos de síndrome de Brugada) pueden manifestarse como crisis convulsivas febriles. Por esta razón, en el protocolo de actuación ante crisis febriles de nuestro centro se incluyó (a finales de abril de 2019) la realización de ECG en todo paciente con crisis convulsiva durante el pico febril (en al menos uno de los episodios). En nuestra muestra se realizó en un 31,3% de los pacientes; objetivándose claramente un aumento en la realización del mismo en los meses posteriores a la actualización de dicho protocolo. No se encontró ningún caso de canalopatía ni de otras alteraciones en el electrocardiograma. Consideramos que esto se debe probablemente a la pequeña muestra de pacientes que tenemos con electrocardiograma registrado (45) y creemos que las primeras alteraciones se verán cuando la muestra sea mucho mayor.

Todos nuestros pacientes pasaron por Unidad de Observación de Urgencias Pediátricas durante 4-6 horas tras la crisis exceptuando los que ingresaron directamente en planta (15,3%) y en UCI-Pediátrica (1,4%); siendo la media de ingreso de unos 3,45 días. Igual que en estudios previos el porcentaje de pacientes que requirieron ingreso fue mucho menor al total de pacientes atendidos y se limitó a los casos con dudas diagnóstica o crisis complejas [20].

En cuanto a la repetición de las crisis en otros procesos febriles, lo que supone la variable principal de este estudio, se produjo en el 28,8% de los pacientes siendo la prevalencia en estudios previos entorno al 30-35% [3,26]. Aunque el porcentaje no difiere de forma importante con el registrado previamente, consideramos que hubiera sido mayor si se hubiera ampliado el tiempo de estudio. Un año en los pacientes que presentan crisis consideramos que puede haber sido insuficiente para detectar recidivas, a pesar de que la mayoría de las crisis se producen entre los 6-12 meses de la anterior [3, 5, 7]. Además es importante destacar que se han incluido todos los pacientes que han presentado crisis en el tiempo de estudio y, por lo tanto, varios de

ellos (los de finales de año) no han sido seguidos el tiempo suficiente como para determinar si repetirían o no en siguientes procesos febriles.

Respecto al estudio analítico se confirmó una mayor frecuencia de convulsiones febriles en pacientes cuya crisis ocurrió a menor edad ( $p=0,04$ ). Este resultado concuerda con lo descrito previamente en el estudio de Pizarro M et al realizado en Chile en 2008 [31] igual que en muchos otros revisados para la realización del presente trabajo [3, 7, 23, 30, 32].

Rufo Campos et al apuntaban a la mayor frecuencia de recurrencias de crisis febriles en pacientes con antecedentes de crisis febriles previas sin embargo eso no se ha podido demostrar en nuestra muestra [23]. De la misma forma tampoco los antecedentes familiares de crisis febriles ni de epilepsia actuaron como factores de riesgo de recurrencia discrepando con estudios previos como el de Kumar N et al realizado en Kanpur en 2019 [32] y muchos otros [5, 31].

En cuanto a las variables relacionadas con el proceso febril ninguna demostró alteraciones significativas en el porcentaje de repeticiones en nuestra muestra. Esto no sigue las líneas de trabajos previos como los descritos por Millichap J et al que hablaban de las crisis que se producían en baja temperatura (alrededor de 38°C) como factores de riesgo de repetición de crisis. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto al porcentaje de repeticiones en función del momento de inicio de la fiebre en contraste con anteriores estudios [3, 31-33]. Igual que en anteriores publicaciones el tipo de infección no varió el porcentaje de recurrencia en siguientes procesos [2].

De forma no significativa ( $p=0,14$ ) las crisis parciales complejas presentaron mayor número de repeticiones que las generalizadas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la repetición de crisis en procesos febriles posteriores en función de las características motoras de las crisis, las recurrencias en los mismos procesos ni la presencia de focalidad neurológica en la exploración en urgencias. Y, consecuentemente, no hubo diferencias entre las crisis convulsivas febriles simples y complejas. Aunque clásicamente estos factores y las crisis convulsivas febriles se han asociado a repetición de crisis [23, 31], recientes estudios como el realizado por Rivas-García et al apuntan hacia la ausencia de diferencias entre las crisis convulsivas simples y complejas en cuanto al riesgo de recurrencia y de epilepsia posterior [34]. De forma no significativa ( $p=0,07$ ) y sorprendente (tratándose probablemente de un error tipo I) la duración de la crisis en los pacientes que repitieron fue menor que los que no repitieron en contraposición de estudios previos [3,5]; dichas diferencias desaparecieron cuando se hizo la comparación por grupos de tiempo.

Ninguno de los factores que siguen en discusión por resultados dispares en función de las publicaciones se comportaron como factores de riesgo de recurrencia en otros procesos febriles en nuestra muestra: ni la asistencia a la guardería ni los antecedentes patológicos perinatales a diferencia de en otros estudios [3 y 5 respectivamente], ni la época del año, ni los antecedentes de retraso psicomotor, ni los antecedentes familiares o personales de cardiopatía de los que no hemos encontrado anteriores publicaciones.

Como ya he destacado previamente en los apartados de “material y métodos” y “resultados” la intención inicial era realizar, tras el análisis bivariante un análisis multivariante para cada uno de los resultados referidos mediante un modelo de regresión logística; sin embargo las asociaciones entre las distintas variables con la variable respuesta fueron muy débiles por lo que no fue posible. Por esta razón se realizó una segunda fase de análisis con redes neuronales, prediciendo en el conjunto de validación el 100% de los individuos (23). Esto explicaría la existencia de factores que en el análisis previo no fueron significativos pero al combinarse con otros a través de fórmulas complejas actuarían como posibles factores de riesgo.

Así pues, de todos los factores analizados de forma independiente; sólo la edad precoz como variable cuantitativa se asoció a repetición de crisis febriles de forma significativa. La limitación principal de nuestro estudio radica en el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo realizado a partir de la revisión de la historia clínica de todos los pacientes obteniendo una muestra muy heterogénea. De hecho alguna variable no está recogida hasta en 37 pacientes (un 33,33%). Es por ello que la muestra en muchas de las variables analizadas posiblemente es insuficiente para la detección de diferencias. Por otro lado, el tiempo de seguimiento, como he detallado anteriormente probablemente también sea insuficiente. Así pues, es difícil afirmar si la ausencia de relación entre las variables estudiadas y la recurrencia en siguientes procesos febriles se ha detectado por la ausencia de significación de la misma como apuntan estudios recientes [34, 40] o por la metodología empleada en el presente estudio.

## **6. LIMITACIONES, FORTALEZAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

### **LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

La limitación fundamental de este estudio es que se trata de un estudio retrospectivo con los sesgos y consecuencias derivadas de este hecho. Asimismo, el desequilibrio intrínseco de la muestra con un número relativamente escaso de algunos subgrupos dificulta determinados análisis.

Por otro lado, el acotado tiempo de seguimiento de determinados pacientes hace que no pueda descartarse que hubieran presentado recurrencia en otros procesos febriles si se hubiera ampliado el tiempo de estudio.

Como fortalezas de esta investigación, destacar que el tamaño muestral es considerable y los datos recogidos provienen de un hospital de referencia para una gran área metropolitana y por ello la muestra podría ser representativa de la población general.

También, señalar el gran número de variables analizadas incluyendo factores demográficos y antecedentes, variables relacionadas con el proceso febril y características de las crisis suponiendo todo ello una visión global de las características de la población descrita.

### **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Sería fundamental la realización de un estudio prospectivo para diferenciar si los resultados obtenidos se han detectado por ausencia de relación entre variables independientes y variable dependiente o por la metodología empleada. Dicho estudio debería tener un largo periodo de seguimiento.

## **7. CONCLUSIONES:**

En relación con el objetivo principal:

1. Los factores de riesgo de sufrir episodios convulsivos en la población general no parecen estar claramente asociados a un mayor riesgo de repetición. Las asociaciones estadísticas entre las variables medidas y la eventualidad de repetición de eventos son muy débiles.
2. A menor edad de presentación de una crisis en un proceso febril; mayor es la probabilidad de repetición en siguientes episodios febriles.
3. Puede haber factores que no se han detectado como significativos en nuestra muestra que pueden asociarse a repetición en siguientes episodios febriles.
4. Frente a la falta de asociaciones estadísticas claras entre las variables medidas y el factor estudiado, el uso de métodos estadísticos complejos como las Redes Neuronales, permite detectar de una manera muy precisa la probabilidad de repetición en esta muestra. Sin embargo, su complejidad y la dificultad de acceso a programas estadísticos amigables, así como la necesidad de disponer de grandes bases de datos fácil y rápidamente accesibles, limitan su aplicación rutinaria.
5. Sería fundamental la realización de un estudio prospectivo para diferenciar si los resultados obtenidos se han detectado por ausencia de relación entre variables independientes y variable dependiente o por la metodología empleada. Dicho estudio debería tener un largo periodo de seguimiento.

En relación con los objetivos secundarios:

6. Las convulsiones febriles son ligeramente más frecuentes en varones que en mujeres.
7. La mediana de edad de las convulsiones febriles es alrededor de los 1,9 años y apareciendo de forma muy anecdótica en mayores de 5 años.
8. En nuestra muestra presentaron repetición de crisis en siguientes procesos febriles alrededor del 28,8% de los pacientes.

9. No se han detectado alteraciones electrocardiográficas en los pacientes que han presentado crisis convulsivas febriles.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. Millichap J. Clinical features and evaluation of febrile seizures. Uptodate. [Consultado en julio de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Actualizado 25/03/2019.
3. Padilla Esteban M.L, García Rebollar C, de la Fuente García A. Convulsión febril. *Pediatr Integral* 2015; XIX(9): 600-608.
4. Leena D Mewasingh. "Febrile seizures" *Clinical Evidence* 2014;01:324.
5. Ripoll Lozano A, Santos Borbujo J. Convulsiones febriles. Protocolo diagnóstico-terapéutico. *Bol Pediatr*. 2000;40: 68-71.
6. Costea RM, Maniu I, Dobrota L, Neamtu B. Stress Hyperglycemia as Predictive Factor of Recurrence in Children with Febrile Seizures. *Brain Sci*. 2020;10(3):131. Published 2020 Feb 27. doi:10.3390/brainsci10030131.
7. López Pisón J, Dolz Zaera I, Arana Navarro T. El electroencefalograma en el estudio y control de la epilepsia. *Form Act Pediatr Aten Prim*.2013;6:216-26.
8. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, et al. Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatr Neurol* 2016; 55:14.
9. Myers Kenneth A. "Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus". *Epileptic Disord* 2018; 20 (4): 232-8 y también Ian O Miller et al "SCN1A Seizure Disorders". Created: November 29, 2007; Updated: April 18, 2019. GeneReviews®.
10. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(11):988-993. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x.
11. Ian O Miller et al "SCN1A Seizure Disorders". Created: November 29, 2007; Updated: April 18, 2019. GeneReviews®.
12. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P, et al. The assessment of risk factors for febrile seizures in children. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51(6):454-458. doi:10.1016/j.pjnns.2017.07.011.
13. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, Reid JR, McGowan KL, Bell LM. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):469-472. doi:10.1001/archpedi.156.5.469.
14. Bertolani MF et al "A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst*. 1996 Sep;12(9):534-9."

15. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Vaccine Safety Datalink. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2016;138(1) doi: 10.1542/peds.2016-0320. pii: e20160320.
16. Ghazavi M, Nasiri J, Yaghini O, Soltani R. Oral diazepam in febrile seizures following acellular pertussis vaccination. *Adv Biomed, Res* 2019;8:29.
17. Derakhshanfar H, Abaskhanian A, Alimohammadi H, ModanlooKordi M. Association between iron deficiency anemia and febrile seizure in children. *Med Glas (Zenica)* 2012;9:239–242.
18. Kumari PL, Nair MK, Nair SM, Kailas L, Geetha S. Iron deficiency as a risk factor for simple febrile seizures--a case control study. *Indian Pediatr*. 2012;49:17–19.
19. Heydarian F, Vatankhah H. The role of anemia in first simple febrile seizure in children aged 6 months to 5 years old. *Neurosciences (Riyadh)* 2012;17:226–229.
20. Namakin K, Zardast M, Sharifzadeh G, Bidar T, Zargarian S. Serum trace elements in febrile seizure: a case-control study. *Iran J Child Neurol*. 2016;10(3):57–60.
21. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs in Context*. 2018;7:212536. Published 2018 Jul 16. doi:10.7573/dic.212536.
22. Syndi Seinfeld, DO, and John M Pellock. "Recent Research on Febrile Seizures: A Review." *Journal of neurology & neurophysiology* vol. 4,165 (2013): 19519. doi:10.4172/2155-9562.1000165.
23. Rufo Campos M. Crisis febriles. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología pediátrica*. Capítulo 8. 2ª Ed. 2008.
24. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(1):1-18. doi:10.3345/kjp.2014.57.1.1.
25. Nordli DR Jr, Moshé SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012;79(22):2180-2186. doi:10.1212/WNL.0b013e3182759766.
26. Gerber MA, Berliner BC. The child with a 'simple' febrile seizure. Appropriate diagnostic evaluation. *Am J Dis Child*. 1981;135(5):431-433. doi:10.1001/archpedi.1981.02130290029011.
27. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours?. *Pediatr Neurol*. 2004;31(5):342-344. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.05.013.
28. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368:222.
29. Hayakawa I, Miyama S, Inoue N, et al. Epidemiology of Pediatric Convulsive Status Epilepticus With Fever in the Emergency Department: A Cohort Study of 381 Consecutive Cases. *J Child Neurol* 2016; 31:1257.

30. Millichap J. Treatment and prognosis of febrile seizures. Uptodate. [Consultado en julio de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. Actualizado 21/12/2018.
31. Pizarro M. Recurrencia de crisis febriles en una población chilena. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(5): 488-494.
32. Kumar N, Midha T, Rao YK. Risk Factors of Recurrence of Febrile Seizures in Children in a Tertiary Care Hospital in Kanpur: A One Year Follow Up Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(1):31-36. doi:10.4103/aian.AIAN\_472\_17.
33. Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):445-450.
34. Rivas-García A, Ferrero-García-Loygorri C, Carrascón González-Pinto L, Mora-Capín AA, Lorente-Romero J, Vázquez-López P. Simple and complex febrile seizures: is there such a difference? Management and complications in an emergency department [published online ahead of print, 2019 Jul 17].
35. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures "Convulsiones febriles: guía de práctica clínica del tratamiento a largo plazo del niño con convulsiones febriles simples" Junio 2008. *Pediatrics y Leena D Mewasingh*. "Febrile seizures" *Clinical Evidence* 2014;01:324.
36. Yusta Izquierdo A. "Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología" *emergencias* 2005;17:S68-S73.
37. Romero Saldaña M. "Pruebas de bondad de ajuste a una distribución normal". *Revista Enfermería del Trabajo* 2016; 6:3 (105-114).
38. Rivas-Asanza, W, Mazon-Olivo, B., Mejia, F. "Capítulo 1: Generalidades de las redes neuronales artificiales". *Redes neuronales artificiales aplicadas al reconocimiento de patrones*. Junio 2018.
39. Mikkonen K, Uhari M, Pokka T, Rantala H. Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2015;52(4):424-427. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.001.
40. Agrawal J, Poudel P, Shah GS, Yadav S, Chaudhary S, Kafle S. Recurrence Risk of Febrile Seizures in Children. *J Nepal Health Res Counc*. 2016;14(34):192-196.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1: Test de Apgar**

<b>Test de Apgar</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Frecuencia cardiaca	Ausencia de latido	Menos de 100 latidos por minuto	Más de 100 latidos por minuto
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Buen esfuerzo respiratorio, llanto.
Irritabilidad refleja	Sin respuesta	Quejido, mueca	Tos, estornudo, llanto vigoroso
Tono muscular	Flácido	Extremidades algo flexionadas	Movimiento activo
Color de la piel	Azul o pálido	Cuerpo rosado con extremidades azuladas	Completamente rosado

## ANEXO 2: Redes Neuronales

Las Redes Neuronales son un método moderno de predicción que presenta particular relevancia, como alternativa a los métodos tradicionales, en bases de datos de gran tamaño en donde se da una falta de asociación clara entre las variables registradas y nuestra variable de interés. Esta sección pretende ser una presentación a la temática de las Redes Neuronales; ya que se ha aplicado a nuestra base de datos. Frecuentemente se describen como métodos de caja negra ya que permiten obtener muy buenas predicciones sin que nos permitan conocer las relaciones entre las observaciones de entrada y la variable de interés o de respuesta, es decir sin poder llevar a cabo inferencias funcionales.

### PREDICCIÓN

Supongamos que disponemos de  $n$  observaciones de un conjunto de  $p$  variables  $(X_1 \dots X_p)$ , potencialmente relacionadas con una variable  $Y$  denominada respuesta, variable de interés o dependiente que no es fácilmente obtenible. Nos interesa determinar una función  $f(\cdot)$  tal que:

$$Y = f(X_1, \dots, X_p) + \varepsilon$$

Esta función  $f(\cdot)$ , sabiendo que los errores tienen como valor promedio cero, nos debería permitir predecir, para un individuo  $i$  el valor de  $(Y_i)^{\wedge}$  a partir de sus valores  $(X_{1i}, \dots, X_{pi})$ , es decir:

$$(Y_i)^{\wedge} = f(X_{1i}, \dots, X_{pi})$$

Tradicionalmente cuando la variable respuesta es cuantitativa, se han venido utilizando mayoritariamente funciones lineales de regresión simple, polinómica o múltiple. Cuando la variable respuesta es dicotómica o nominal, modelos análogos de regresión logística

### INFERENCIA

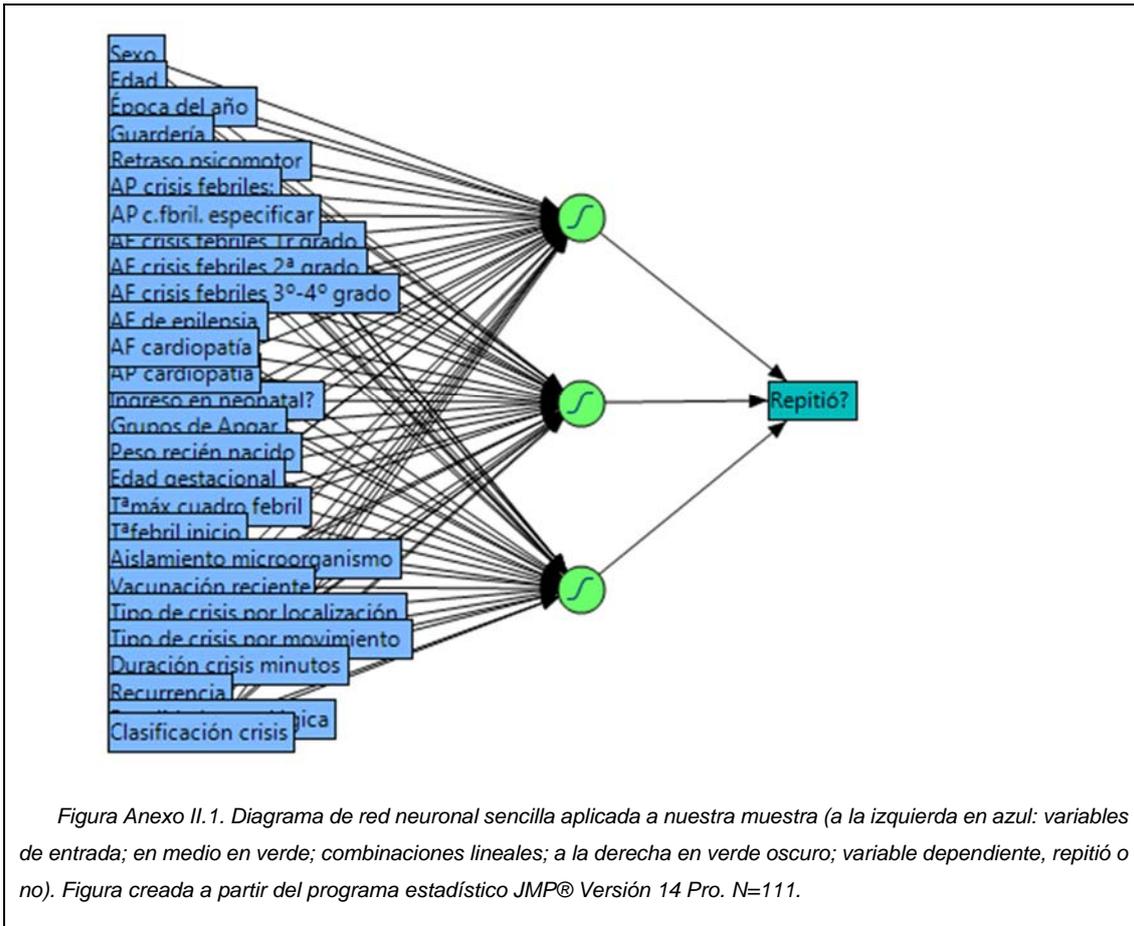
El objetivo es comprender de qué manera la variable  $Y$  se ve afectada por cambios en  $X_1, \dots, X_p$ . En este contexto, naturalmente, seguimos queriendo conocer  $f(\cdot)$ , pero nuestro objetivo no tiene porqué ser necesariamente predecir  $Y$ . Nos puede interesar más conocer qué variables medidas están más asociadas a la respuesta, o cuál es la relación entre la respuesta y cada una de las otras variables independiente, o de qué modo varias variables independientes interaccionan para determinar el valor de la variable respuesta.

Los modelos tradicionales presentan un equilibrio entre Predicción e Inferencia, permitiéndonos, no sólo predecir respuestas, sino también interpretar funcionalmente los resultados. El problema surge cuando, como en nuestro caso, las asociaciones son muy débiles por lo que los métodos de regresión lineal tradicionales son completamente inútiles. En este contexto, en los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos complejos, computacionalmente muy intensos, que frecuentemente nos aportan buenas predicciones, si bien presentan muy difícil interpretabilidad.

### **¿QUÉ ES UNA RED NEURONAL?**

En un contexto estadístico, una Red Neuronal supone una abstracción matemática de las neuronas de organismos vivos que están interconectadas y que trabajan conjuntamente. Computacionalmente, el objetivo es determinar combinaciones complejas lineales y/o no lineales de las variables de entrada que mejor se ajusta a la solución de un determinado problema. Las redes neuronales son de hecho una manera de estimar combinaciones de las variables de entrada de cara a aplicarlos a la predicción de una variable respuesta, en nuestro caso si cabe suponer que se produzca una Repetición del evento convulsivo febril. Consta de dos etapas, la primera es de entrenamiento, es decir de búsqueda de las mejores combinaciones que mejor se ajustan a los resultados conocidos. Una vez entrenada, se pasa a la etapa de aplicación o de predicción, en la que a partir de los datos de entrada de un individuo nos interesa predecir su respuesta más probable.

La Figura Anexo II.1 es una representación de una red neural sencilla aplicada a nuestros datos en la que se identifican los tres componentes básicos: (1) Capa de entrada – variables de entrada en cajas de color azul – (2) Capa oculta – en este caso capa única, puede haber más de una, con tres nodos o núcleos representados por círculos verdes - y (3) Capa de salida o de predicción de la variable respuesta, en nuestro caso repetición o no del evento de fiebre con convulsiones.



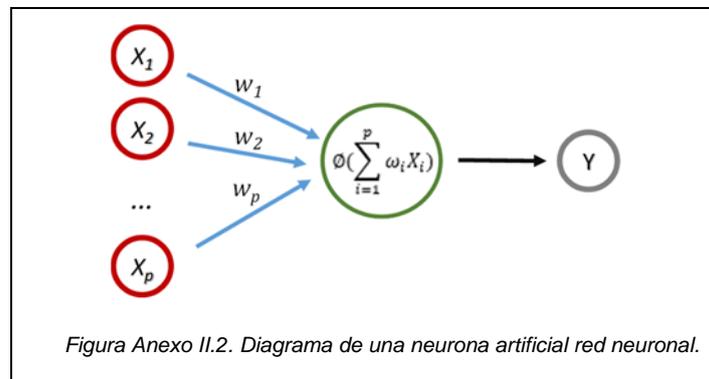
Las 26 variables X1-X26, de la Capa de entrada, y la variable Y de salida, pueden ser binarias (por ejemplo, sexo), categóricas (por ejemplo, época del año) o continuas (peso al nacimiento). La Capa oculta se encarga del procesado de la información proporcionada por la capa de entrada para trasladar el resultado a una señal de salida. Las flechas de las variables de la izquierda hacia los núcleos, círculos verdes de las neuronas, serían equivalentes a las sinapsis de las neuronas. Las variables de la capa de entrada, pertenecen a un único sujeto de la base de datos.

En el núcleo de la neurona artificial (círculo verde) en primer lugar se multiplica cada señal de entrada, valor de la variable, por su peso relativo, sumándolo todo a continuación. Serán combinaciones lineales (si las respuestas o señales de salida son continuas), o transformaciones logísticas (para respuestas nominales u ordinales). Es decir, se establecen combinaciones de pesos de las conexiones con los valores de las variables de entrada del tipo:

$$\omega_1 X_1 + \omega_2 X_2 + \dots + \omega_p X_p$$

En los nodos de las capas ocultas se aplican Funciones de activación que transforman la combinación lineal de las variables X señalada anteriormente y transmiten información hacia las conexiones de salida, Estas funciones de activación pueden ser

de tres tipos: sigmoidea, lineal o gaussiana. Un esquema de esta neurona artificial que representa una de las tres unidades de la Red Neuronal anterior aparece en la Figura Anexo II.2.



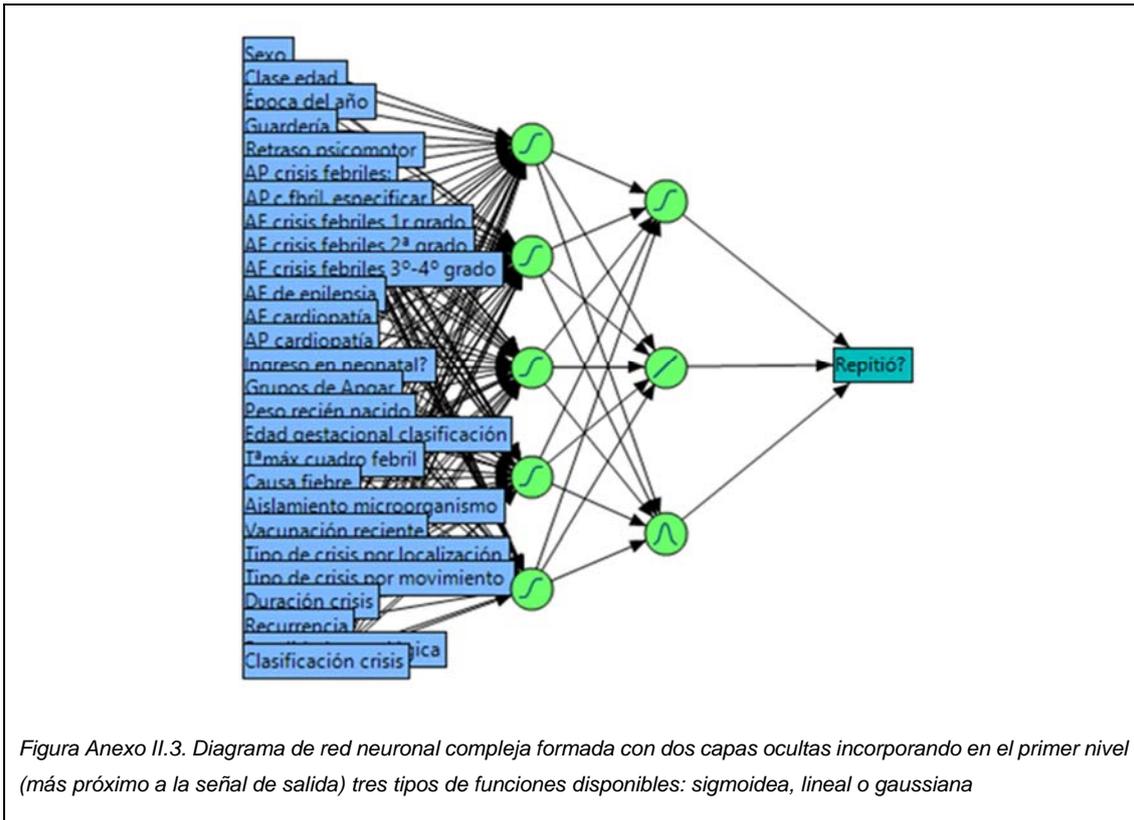
En la Red Neuronal correspondiente a nuestra base de datos (Figura Anexo II.1) presenta una capa de entrada de 26 variables dicotómicas, nominales y continuas, una capa oculta con tres neuronas artificiales o nodos con funciones de activación, las tres sigmoideas, y una capa de salida que podrá tomar para cada observación o individuo de partida dos valores “si” o “no” cabe esperar una repetición del evento de interés

En la medida que la naturaleza de los datos y el número de observaciones lo permitan, el modelo puede complicarse incorporando más capas ocultas y distintos tipos de funciones de activación o enlace. Por ejemplo, la Figura Anexo II.3 muestra una red neuronal con dos capas ocultas incorporando en el primer nivel (más próximo a la señal de salida) tres tipos de funciones disponibles: sigmoidea, lineal o gaussiana

Como hemos mencionado, existen dos fases en toda aplicación de las redes neuronales: la Fase de aprendizaje o entrenamiento y la Fase de prueba. En general la red hará predicciones excelentes para datos que hemos usado para entrenarla; pero para evaluar la calidad de predicción de la red neuronal es necesario usar datos que no hayan sido usados para optimizar los pesos de las conexiones de la red.

- **Fase de Aprendizaje:** una característica de las redes neuronales es su capacidad de ir mejorando o aprendiendo, a partir de un proceso iterativo de ajuste de los pesos, denominados sinápticos,  $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_p$ , de nuestras combinaciones de variables de entrada para cada neurona artificial. Los pesos óptimos se obtienen buscando la mayor correspondencia entre los valores de salida de la red (valores predichos) y los observados, empleando algoritmos complejos de optimización

- **Fase de Prueba:** Una vez calculados los pesos de la red, las señales de salida se comparan con las observadas para determinar la validez del diseño.



Las redes neuronales son modelos muy flexibles que frecuentemente predicen muy bien los datos empleados en el proceso de aprendizaje ajustados, para pronosticar observaciones futuras. Para ello se suele utilizar conjuntos de datos independientes para cada una de las dos fases. Entendemos como validación el proceso de usar parte de un conjunto de datos para estimar los parámetros del modelo, y usar el resto de las observaciones para evaluar la capacidad predictiva del modelo:

- Conjunto de entrenamiento (Training set) para estimar los parámetros del modelo.
- Conjunto de validación (Validation set) evalúa la capacidad predictiva del modelo.

La aplicación del modelo desarrollado en el conjunto de entrenamiento sobre un juego de datos independiente como es el conjunto de validación nos permitirá evaluar en primera instancia la bondad del procedimiento. Si el tamaño de la muestra es suficientemente grande y lo permite, podemos definir un tercer juego de observaciones o conjunto de prueba (Test set) para llevar a cabo una evaluación final completamente independiente de la capacidad predictiva del modelo. Tradicionalmente se suele recomendar emplear un 70-80 % de las observaciones escogidas al azar para el Training set, un 20-30% para el Validation set. Lo ideal, para una base de datos

suficientemente grande, sería trabajar con tres subconjuntos independientes: 60% % de las observaciones para el Training set, y un 20% para cada uno de los dos restantes (Validation y Test sets).

Cuando el tamaño de la base de datos es muy reducido, una alternativa muy interesante se denomina Kmodelos o KFold, que divide los datos originales en K subconjuntos. Cada uno de los K subconjuntos se usa para validación, mientras que el modelo se entrena con el resto de los datos, de modo que globalmente se acaban ajustando un total de K modelos. El mejor modelo en validación se elige como modelo final. Este método es el mejor para bases de datos como la nuestra, muy pequeñas, ya que hace un uso más eficiente de cantidades limitadas de observaciones.

En resumen, la principal ventaja de un modelo de red neuronal es que puede reproducir muy eficientemente respuestas muy complejas en base a un número suficientes de nodos y de capas ocultas. La principal desventaja de un modelo de red neuronal es que los resultados generalmente no son directamente interpretables. Es decir, se gana en Predicción a expensas de Inferencia.

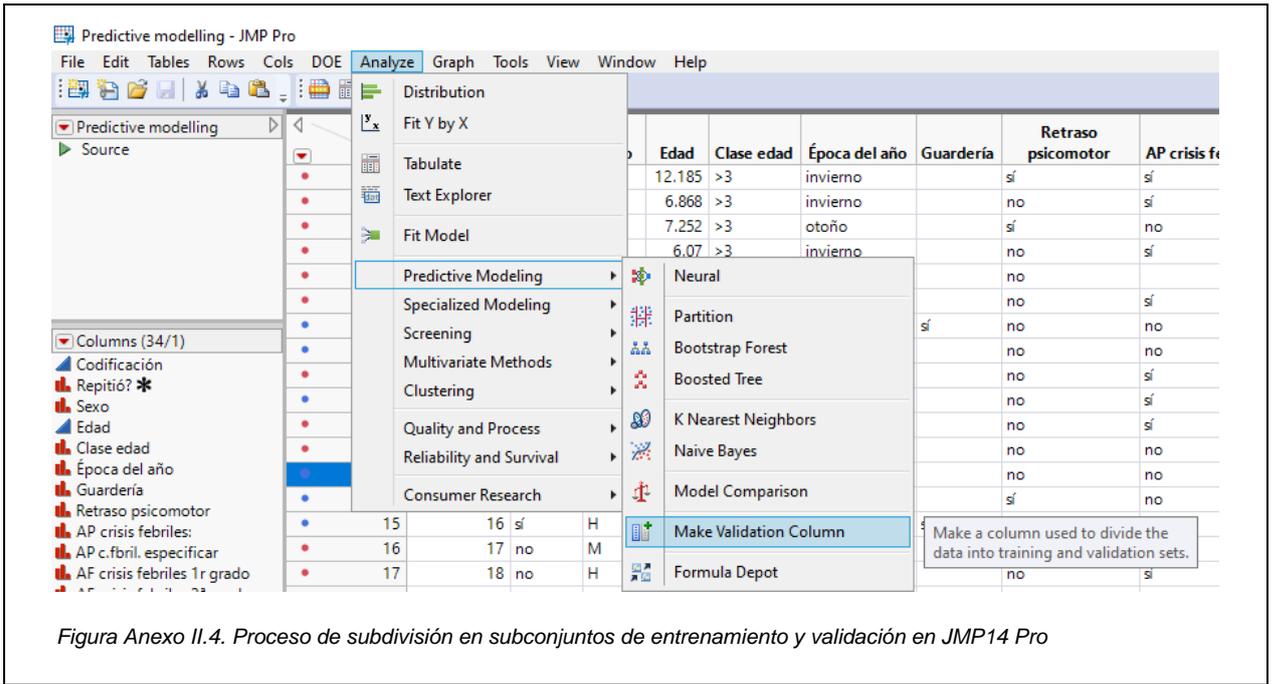
## **EJERCICIO DE APLICACIÓN DE REDES NEURONALES A NUESTROS DATOS**

Nuestra base de datos adolece de un tamaño insuficiente para llegar a diseñar una red neuronal plenamente operativa en términos clínicos. Este no es el objetivo de esta sección. Se pretende evaluar de un modo académico el interés de esta nueva herramienta estadística muy poderosa.

Se utilizó el software JMP® Version 14 Pro, empleando los procedimientos propios de Predictive Modeling.

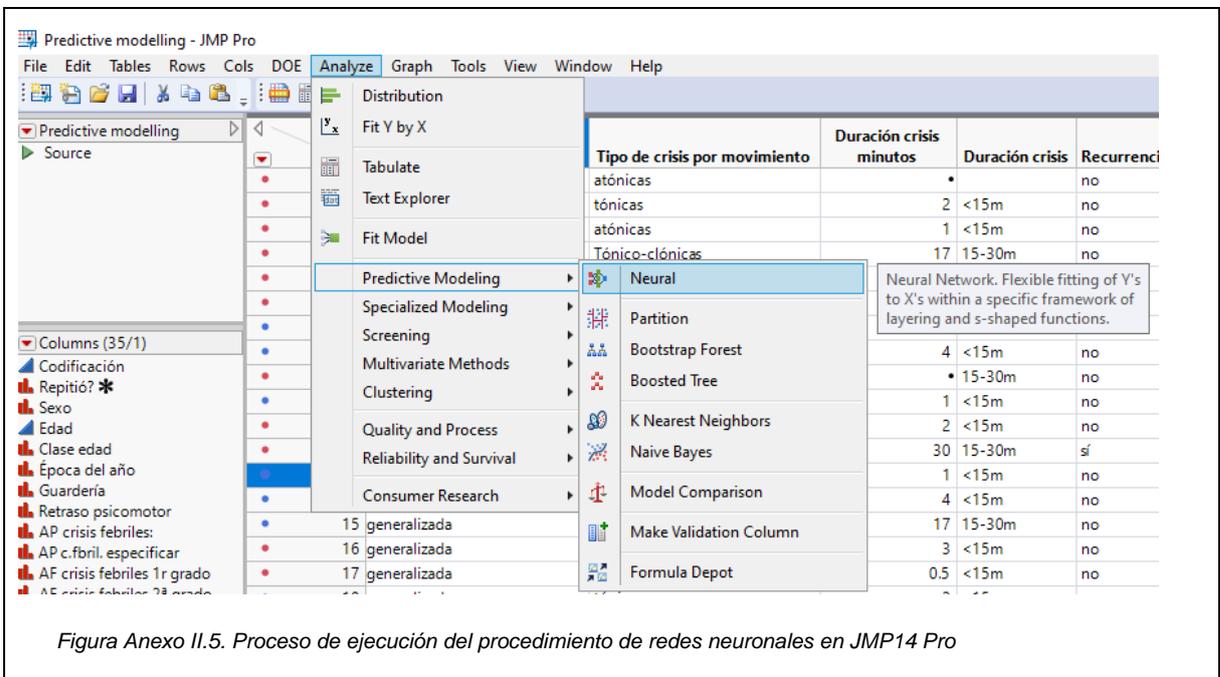
### **Etapa 1: Creación del Training y del Validation Set**

El programa permite asignar al azar el porcentaje deseado de las observaciones a cada uno de los tres conjuntos: Training, Validation y Test Sets mediante distintos sistemas de muestreo estratificado (Figura Anexo II.4). Sin embargo, en nuestro caso, dado el pequeño tamaño de la base de datos, no estableceremos a priori distintos conjuntos, sino que utilizaremos el método Kfold descrito anteriormente.



**Etapa 2: Ejecutamos el procedimiento Neural**

Para ello utilizamos el procedimiento Neural que aparece en el epígrafe de Predictive Modeling de JMP 14Pro (Figura Anexo II.5)



Identificando en primer lugar en la pantalla siguiente (Figura Anexo II 6) las variables de entrada, de salida. y si la hubiéramos creado, la variable que identifica los conjuntos de Training y Validation.

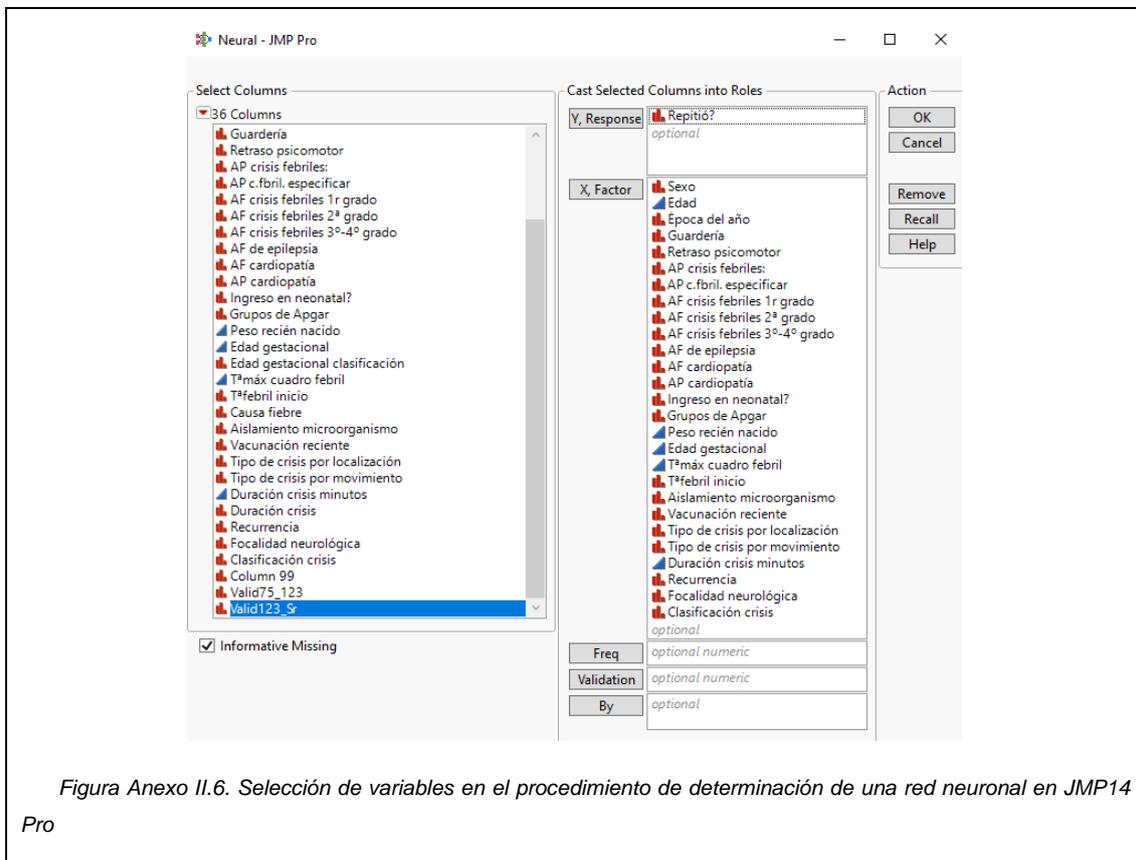


Figura Anexo II.6. Selección de variables en el procedimiento de determinación de una red neuronal en JMP14 Pro

Es fundamental marcar en la parte inferior izquierda la casilla Informative missing (Figura Anexo II 6) que impide que se eliminen observaciones con datos perdido que, dado el desequilibrio en nuestro caso, supondría eliminar prácticamente a todos los de nuestra base de datos. Lo que hace es, sustituir los datos perdidos de las variables continuas, por la media aritmética y crea artificialmente una nueva categoría, “missing” para los valores no registrados de variables ordinales o nominales.

### Etapa 3: Diseño de la Red

Utilizamos los valores que por defecto nos aporta el programa y que corresponden al modelo de la Figura Anexo II.1, es decir una única capa oculta con tres nodos de activación cada uno de ellos con una función sigmoidea (Figura Anexo II.7) Como método de validación se ha seleccionado el KFold con 5 subconjuntos de validación. Random seed = 0 implicaría que estos cinco subconjuntos se seleccionan al azar. Cualquier valor distinto de cero, como el señalado Random seed = 123 permite

reproducir los resultados, si se deseara volver a repetirlo, por ejemplo, por interés académico, como en este ejercicio. Las otras opciones que aparecen en el menú, tienen que ver con el procedimiento que se emplea para alcanzar los pesos óptimos de las combinaciones lineales para cada uno de los tres nodos.

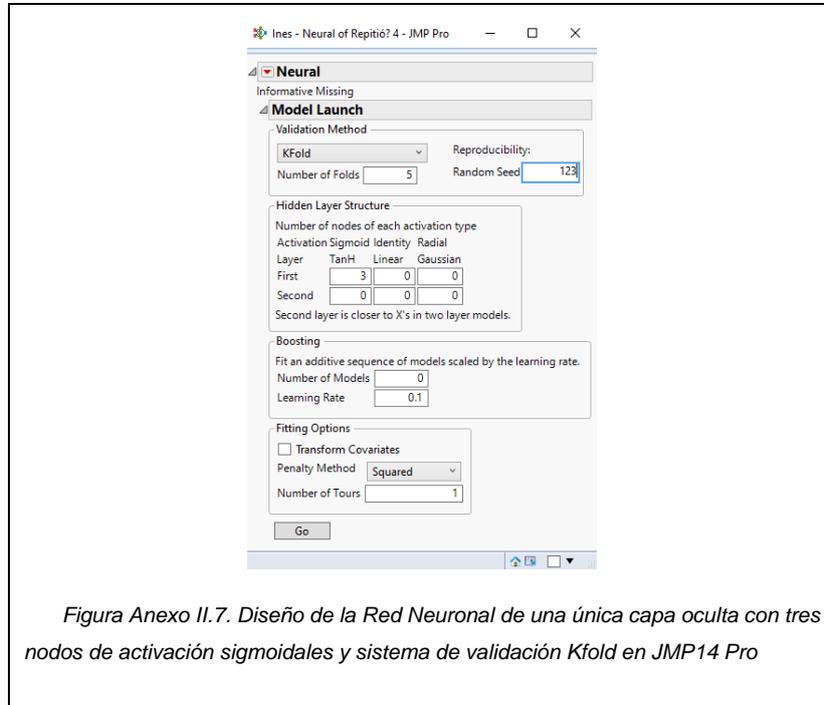


Figura Anexo II.7. Diseño de la Red Neuronal de una única capa oculta con tres nodos de activación sigmoideales y sistema de validación Kfold en JMP14 Pro

#### Etapa 4: Salida del programa

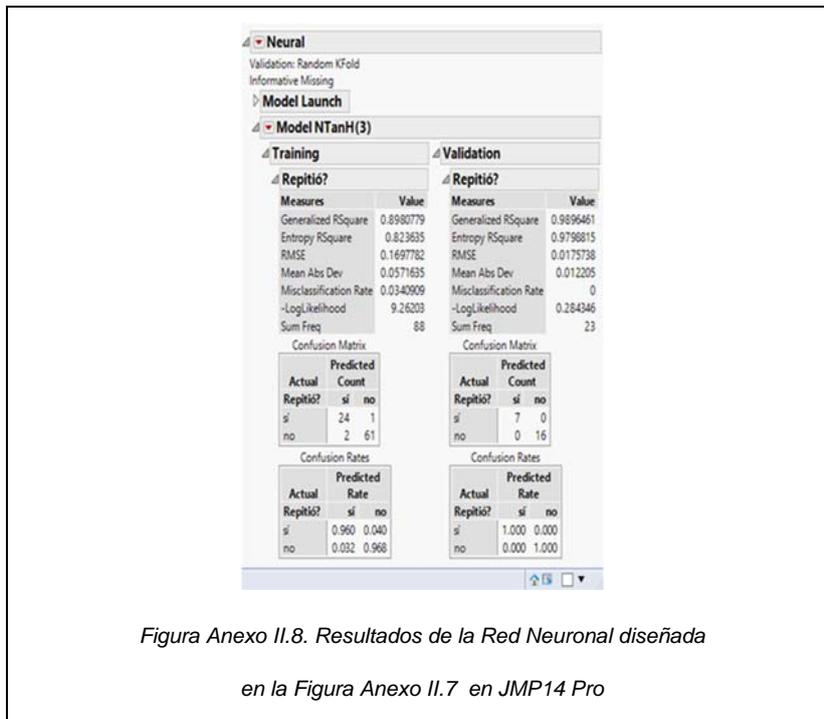


Figura Anexo II.8. Resultados de la Red Neuronal diseñada en la Figura Anexo II.7 en JMP14 Pro

En la Figura Anexo II.8, observamos que el Training set está compuesto por 88 observaciones de los que clasifica correctamente a 85 de ellas (96.6%), 24 de 25 como “Si” repitió (96.0%) y 61 de 63 (96.8%) que “No” repitió. Cuando se aplica esta red neural al conjunto de validación, clasifica correctamente a los 23 individuos (100% de éxito). La Red generada predice correctamente que 7 de los 23 repetirán y 16 de los 23 no volverán a tener un evento en este año 2019 convulsivo asociado a fiebre. Esta información aparece en la parte inferior de la figura anterior bajo los epígrafes Matrices y Tasas de confusión.

El programa genera los pesos de las tres combinaciones lineales, neuronas artificiales o nodos, señaladas en el diseño de la red que se aplican a cada observación (Tabla Anexo II 1)

Parameter	H1.1	H1_2	H1_3	Parameter	H1.1	H1_2	H1_3
Sexo:H	-2.356	0.290	0.602	Grupos de Apgar: Missing	0.481	-0.659	1.125
Edad	0.596	-0.789	-0.355	Grupos de Apgar:>7	-1.040	1.476	1.728
Época del año:invierno	0.002	0.242	1.266	Peso recién nacido	-0.002	-0.002	0.001
Época del año:otoño	5.579	-2.730	-0.274	Peso recién nacido Is Missing	-2.661	0.036	-4.851
Época del año:primavera	-0.580	3.032	-1.200	Edad gestacional	-0.283	-0.334	0.468
Época del año:Primavera	-0.177	2.139	-0.589	Edad gestacional Is Missing	-2.829	2.776	-0.961
Guardería: Missing	0.987	-0.206	0.552	T#máx cuadro febril	1.116	-1.916	0.500
Guardería:no	-1.403	-0.080	2.081	T#máx cuadro febril Is Missing	1.509	5.445	-4.894
Retraso psicomotor: Missing	1.590	1.108	-1.693	T#febril inicio:antes	-1.007	-1.637	1.077
Retraso psicomotor:no	-2.233	1.369	0.086	T#febril inicio:después	-0.530	-0.667	1.223
AP crisis febriles: Missing	0.467	-1.292	-2.514	Aislamiento microorganismo:Campylobacter coli en coprocultivo	-0.763	0.680	0.156
AP crisis febriles::no	0.073	0.237	0.954	Aislamiento microorganismo:Enterovirus en ANF	5.566	-0.398	-1.582
AP c.fbril. especificar: Missing	1.963	-1.266	0.898	Aislamiento microorganismo:gripe A en ANF	5.623	3.467	-1.603
AP c.fbril. especificar:2	-5.448	2.465	-2.775	Aislamiento microorganismo:Mycoplasma en serología	-7.789	9.827	1.630
AP c.fbril. especificar:3	0.273	-5.151	4.242	Aislamiento microorganismo:no	0.785	1.742	-1.405
AP c.fbril. especificar:4	4.652	-5.762	0.614	Aislamiento microorganismo:rotavirus en heces	-1.323	-9.439	0.396
AP c.fbril. especificar:5	-4.999	0.249	-5.325	Aislamiento microorganismo:salmonella en coprocultivo	8.543	-1.453	-5.168
AP c.fbril. especificar:6	5.789	-0.045	-4.863	Vacunación reciente: Missing	0.054	-2.842	8.460
AP c.fbril. especificar:7	-4.025	-1.538	9.828	Vacunación reciente:no	1.164	-1.370	-0.610
AF crisis febriles 1r grado: Missing	0.433	-0.450	-0.072	Tipo de crisis por localización:generalizada	2.970	-2.455	3.404
AF crisis febriles 1r grado:no	0.005	-0.292	-2.363	Tipo de crisis por movimiento: Missing	0.052	0.622	-1.129
AF crisis febriles 2º grado: Missing	-1.075	1.513	-2.021	Tipo de crisis por movimiento:atónicas	0.784	1.605	2.049
AF crisis febriles 2º grado:no	-0.230	-0.383	0.012	Tipo de crisis por movimiento:ausencia	0.126	0.579	0.863
AF crisis febriles 3º-4º grado: Missing	1.586	-0.528	1.912	Tipo de crisis por movimiento:miodónica	-1.553	0.866	0.589
AF crisis febriles 3º-4º grado:no	-0.677	0.404	-2.064	Tipo de crisis por movimiento:tónicas	1.638	-2.103	0.987
AF de epilepsia: Missing	3.037	1.831	-1.673	Duración crisis minutos	0.085	-0.043	-0.080
AF de epilepsia:no	0.219	3.379	-1.778	Duración crisis minutos Is Missing	1.815	-4.101	-4.574
AF cardiopatía: Missing	3.129	0.842	-0.848	Recurrencia: Missing	-0.359	-0.969	0.940
AF cardiopatía:no	-1.812	1.430	2.143	Recurrencia:no	-2.028	0.722	-0.877
AF cardiopatía: Missing	-0.542	0.077	-4.400	Focalidad neurológica: Missing	-3.909	2.453	-3.070
AF cardiopatía:si	1.776	2.408	-2.152	Focalidad neurológica:no	3.146	-0.327	0.972
Ingreso en neonatal?: Missing	-1.002	-1.982	-1.147	Clasificación crisis:compleja	0.307	0.368	-1.482
Ingreso en neonatal?:no	1.354	0.824	-1.495	Intercept	-32.931	91.862	-35.808

Tabla Anexo II 1: Los pesos de cada una de las tres combinaciones lineales para cada valor de las variables de entrada de la red neuronal que aparece en Figura Anexo II 7 en JMP14 Pro

A continuación, aplica las funciones de activación para finalmente determinar la probabilidad de que repita o no, seleccionando como más probable la más alta de las dos. Es decir, a partir de los valores de estas tres combinaciones para cada individuo, obtenemos la probabilidad de que repita a través de las siguientes fórmulas:

$$\frac{\text{Exp} \left( -1.499988235 + -2.660174045 \cdot H1_1 + 4.8299088669 \cdot H1_2 + 3.910694936 \cdot H1_3 \right)}{\left( 1 + \text{Exp} \left( -1.499988235 + -2.660174045 \cdot H1_1 + 4.8299088669 \cdot H1_2 + 3.910694936 \cdot H1_3 \right) \right)}$$

O qué no repita (uno menos la cantidad anterior)

$$\frac{1}{\left( 1 + \text{Exp} \left( -1.499988235 + -2.660174045 \cdot H1_1 + 4.8299088669 \cdot H1_2 + 3.910694936 \cdot H1_3 \right) \right)}$$

En la tabla siguiente aparece para cada caso clínico, el valor de las tres combinaciones lineales, así como la probabilidad de que repita o que no, aplicando estos valores a las funciones anteriores. Señalado en rojo, a la derecha, se muestran las tres clasificaciones incorrectas del training set (Códigos 55, 67 y 78) generadas por nuestra Red Neuronal.

Código	Repitió?	H1_1	H1_2	H1_3	Probabilidad (Repitió?=sí)	Probabilidad (Repitió?=no)	Predicción
2	no	1.000	0.968	-1.000	0.032	0.968	no
3	no	0.992	-0.826	0.840	0.008	0.992	no
4	no	0.998	-0.978	0.988	0.007	0.993	no
5	no	0.989	-0.995	-0.309	0.000	1.000	no
...							
54	no	0.954	-0.857	0.999	0.014	0.986	no
55	no	-0.998	1.000	-0.999	0.889	0.111	sí
56	no	1.000	-0.925	1.000	0.009	0.991	no
...							
66	no	0.140	-0.950	0.369	0.007	0.993	no
67	sí	1.000	0.999	-0.999	0.038	0.962	no
68	no	-0.810	-0.995	-0.945	0.000	1.000	no
...							
77	sí	-1.000	0.997	-1.000	0.887	0.113	sí
78	no	-1.000	-0.999	1.000	0.561	0.439	sí
79	no	0.997	-1.000	1.000	0.006	0.994	no
...							
108	no	-1.000	-0.975	-0.761	0.001	0.999	no
109	no	1.000	0.990	-0.992	0.037	0.963	no
110	no	0.994	-0.994	-0.970	0.000	1.000	no
111	no	0.923	-0.985	-0.970	0.000	1.000	no
112	no	0.973	-0.919	0.993	0.010	0.990	no

Tabla Anexo II 2: Valores de las tres combinaciones lineales para cada una de las 111 observaciones de la red neuronal que aparece en Figura Anexo II 7 en JMP14 Pro

